

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 617

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger AVENARD

Né le 17 février 1905, à Tournelville (Manche)

Externe des Hôpitaux de Paris

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

TRAITEMENT ET PHYSIOPATHOLOGIE

DU

DIABÈTE INSIPIDE

Président : M. N. FIESSINGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger AVENARD

Né le 17 février 1905, à Tournaville (Manche)

Externe des Hôpitaux de Paris

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

TRAITEMENT ET PHYSIOPATHOLOGIE

DU

DIABÈTE INSIPIDE

Président : M. N. FIESSINGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

DOYEN.. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N..... Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIER. Pathologie expérimentale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER ..	Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
OHEVASSU	Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes. Stomatologie. Éducation physique. Radiologie clinique. Puériculture.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDOUX-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.....	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A M. LE PROFESSEUR FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale
et comparée à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire le
très grand honneur de présider
notre thèse. En témoignage de
respectueux dévouement.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR JEAN TROISIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

En gage de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

M. LE PROFESSEUR RATHERY

M. LE PROFESSEUR CLERC

M. LE DOCTEUR CADENAT

M. LE DOCTEUR HEITZ-BOYER

M. LE DOCTEUR LE LORIER

A NOS MAÎTRES DE L'HOPITAL
DU VAL-DE-GRAVE

*Expression de notre profonde
gratitude.*

TRAITEMENT ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE INSIPIDE

INTRODUCTION

Au cours de notre année d'externat dans le service de notre maître le Docteur J. Troisier, professeur agrégé à la Faculté, médecin de l'Hôpital Beaujon, il nous a été donné d'observer deux cas de diabète insipide. L'un d'eux, particulièrement typique, est resté de longs mois dans le Service et nous avons eu d'une part la possibilité d'approfondir la thérapeutique de l'affection, d'autre part de préciser les rapports du diabète insipide et de l'hydrémie, nous aidant dans ces deux questions de la construction de courbes donnant d'une manière relativement précise le débit rénal à chaque instant.

Dans une première partie nous relatons tout d'abord les effets bien connus de la médication post-hypophysaire. Nous avons précisé son action pour l'extrait injectable et pour la poudre absorbée par voie nasale. Nous avons, pour cette dernière forme du produit, trouvé une inhibition de l'action pharmacologique sous l'influence du sommeil. Ce phénomène nous paraît se rapprocher de l'action polyu-

rique de l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse trouvée par les premiers expérimentateurs sur l'animal anesthésié.

Nous rapportons en outre, pour ce chapitre thérapeutique, l'influence freinatrice sur la polyurie des injections de folliculine chimiquement pure, à doses élevées, imaginées par notre maître le Docteur J. Troisier.

Enfin, nous avons complété ce chapitre par une revue des dernières publications, concernant l'action de l'insuline et des diurétiques mercuriels sur la polyurie insipide.

Dans une deuxième partie, après un rappel de la physiologie normale du rein pour l'élimination de l'eau, nous avons essayé de préciser la physiopathologie du diabète insipide. Passant en revue les diverses théories proposées jusqu'à ce jour, nous avons insisté plus spécialement sur la question de l'hydrémie au cours du diabète insipide. Nous relatons les résultats de nos observations qui comportent environ cinquante mesures de l'hydrémie qu'il nous fut loisible de pratiquer sur l'un de nos malades, cherchant, suivant l'expression de MM. Labbé, Violle et Gilbert-Dreyfus, à « remplacer le simple cliché photographique par un film cinématographique ».

* * *

Au début de ce travail, nous tenons à remercier, en termes trop brefs à notre gré, M. le Docteur

J. Troisier. Après avoir été pour nous le plus bienveillant des maîtres, il nous a inspiré le sujet de cette thèse et prodigué ses conseils éclairés au cours de son élaboration, voulant bien écouter nos suggestions avec son indulgence coutumière et son inlassable patience.

OBSERVATIONS

du Service du Docteur J. Troisier,

Professeur agrégé à la Faculté,
médecin de l'Hôpital Beaujon.

OBSERVATION I

C..., Auguste, 42 ans, salle Barth.

Le malade est transporté dans le Service après une chute sur la voie publique, chute qui s'est accompagnée de perte de connaissance, avec secousses cloniques généralisées et émission involontaire d'urines. A l'interrogatoire on apprend que ces chutes se répètent 2 ou 3 fois chaque année, généralement en hiver, et depuis l'année 1926 date à laquelle le malade serait tombé accidentellement à la renverse du haut d'un camion, l'occiput portant sur le pavé.

Le malade se plaint d'une céphalée presque continue, exacerbée par instants, surtout après les repas. Son maximum topographique est mal localisé. Cette céphalée s'accompagne de sensation de vertiges, d'étourdissements, parfois de bourdonnements d'oreille et de diplopie.

Après les premières journées d'hospitalisation l'attention est attirée par la vue du bocal d'urines : en 24 heures le malade urine 7 à 8 litres. L'interrogatoire est alors repris et orienté vers cette polyurie.

Le sujet présente une soif très vive qui l'oblige à boire

souvent ; il ne peut préciser la date d'apparition de cette polydypsie ; il ne saurait indiquer si la polyurie apparut avant la polydypsie ou l'inverse ; de tout temps il se rappelle avoir bu ou uriné davantage que son entourage.

Le malade a exercé la profession de manoeuvre, pendant un certain temps aux côtés de son père, et il se souvient que celui-ci était incommodé, comme lui-même, par une soif impérieuse.

Actuellement, le malade présente une soif continuelle qui lui fait absorber 10 litres en moyenne par 24 heures, de préférence le malade s'adresse à la bière ou au cidre, mais à leur défaut l'eau calme parfaitement sa soif.

Si le malade reste une ou deux heures, sans absorber de boisson, il devient systématiquement la proie d'un malaise intense, avec frissons, nausées, bouche et gorge brûlantes.

La nuit, le sommeil est agité, souvent parsemé de cauchemars, sans caractères spéciaux. Le sommeil est interrompu par la pollakiurie.

La polyurie est en effet proportionnelle à la polydypsie.

L'état général est satisfaisant, le malade n'a pas noté d'amaigrissement, il se sent très gaillard.

ANTÉCÉDENTS :

Personnels. — Ce malade a été réformé pour faiblesse générale de constitution.

L'œil gauche a été énucléé à la suite d'accidents septiques consécutifs à un corps étranger.

L'œil droit a une acuité visuelle très diminuée.

A part une grippe en 1916, le malade n'a jamais été malade ; il n'avoue notamment pas de syphilis.

Familiaux. — Le père serait polydypsique et polyurique. Quatorze frères ou sœurs ne présentant rien de particulier.

Deux enfants, bien portants.

A l'examen on est en présence d'un malade à l'état général satisfaisant ; on note des ecchymoses palpébrales et conjonctivales, témoins de la chute récente faite au cours de la crise comitiale. La langue porte des traces de morsures.

L'examen du système nerveux ne révèle ni troubles de la motricité ni de la sensibilité. Les réflexes tendineux et cutanés sont vifs ; on n'observe pas de signe de Babinski.

Pas de clonus du pied ou de la rotule.

L'examen du cœur est normal.

La T. A. est à 14.7 au Vaquez.

Les poumons présentent quelques râles sibilants disséminés.

Le foie et la rate sont normaux.

Les urines, claires, diluées ; leur densité = 1003 ; leur volume = 8 à 9 litres par 24 heures.

Elles ne renferment ni albumine, ni sucre, ni phosphate.

Le malade est mis à la restriction forcée des boissons de 10 h. 20 à 12 h. 05 ; à ce moment la soif est très vive et le malade commence à éprouver un certain malaise ; la polyurie persiste puisque la dernière miction à 12 h. 05 rapportée aux 24 heures donne un volume supérieur à 6 litres.

L'épreuve de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine donne un chiffre de 65 %.

Le volume des urines étant de 8 l. 500 pour 24 heures,

le malade ingérant 20 grammes de NaCl pour les 24 heures, on trouve les résultats suivants :

Chlorures du sérum.....	6 gr. 70 ‰
Chlorures des urines.....	1 gr. 40 ‰

Soit 11 gr. 80 pour les 24 heures.

Le sang. — Numération globulaire :

Globules rouges.....	4.080.000
Globules blancs.....	9.000
Poly.....	57
Eosino.....	1
Grands mono.....	5
Moyens.....	16
Lympho.....	8

Azotémie : 0,35 ‰.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée par ingestion de 100 gr. de miel a montré :

Glycémie antérieure à l'ingestion.....	1 gr. 31	} normale
Glycémie 3 minutes après l'ingestion.....	1 gr. 78	
Glycémie 1 heure après l'ingestion....	1 gr. 86	
Glycémie 1 h. 30 après l'ingestion....	1 gr. 66	

d'où flèche d'hyperglycémie : 0.55.

(Méthode de dosage employée : méthode du Pr Beaudoin).

Le taux de la cholestérine a varié durant l'évolution.

Le 30 avril : 2 gr. 77 ‰.

Le 7 juillet : 2 gr. 20 ‰.

Le 31 octobre : 1 gr. 50 ‰.

Par ailleurs on ne trouve ni signe d'Argyll-Robertson, ni leucoplasies, ni cicatrices ; on ne note qu'une plaque de dépigmentation au niveau de l'hypogastre.

Mais dans le sang on trouve :

Réaction de Bordet-Wassermann : + + + + .

Réaction de Hecht : + + + + .

Les réactions de Verne sont de :

14 pour la syphilis ;

22 pour la tuberculose.

La ponction lombaire : tension au Claude (malade assis) : 37 cm. ; quelques rares lymphocytes. Albumine : 0.22.

La ponction lombaire n'amène aucune modification de la polyurie.

L'examen ophtalmologique montre pour l'œil gauche (unique) :

Pupille qui réagit normalement.

Astigmatisme irrégulier considérable.

Champ visuel normal. Aucune lésion du fond d'œil.

V. = 2/10.

Des radiographies de la selle turcique prises à droite et à gauche en montrent l'intégrité et ne révèlent aucune ombre supra-sellaire. Les apophyses clinoides postérieures et la lame quadrilatère sont normales.

En résumé, il s'agit donc bien d'un malade diabétique insipide, par ailleurs épileptique. L'origine traumatique ne paraît pas devoir être invoquée, le syndrome de diabète insipide semblant bien antérieur à la chute accidentelle sérieuse que le malade fit en 1926, la radiographie ne présentant aucune anomalie. L'origine tumorale peut également être rejetée, l'examen ophtalmologique, la radiographie et la ponction lombaire n'en montrant aucun signe.

Par contre, l'origine syphilitique semble à retenir en rai-

son des réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht, fortement positives dans le sang.

EVOLUTION. — Le malade est traité tour à tour par des injections et par des prises nasales d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse ; dès qu'on cesse cette médication, la polyurie réapparaît aussitôt.

Par ailleurs le traitement anti-syphilitique est institué.

Le malade a reçu :

1 série de « Bivitol » : 16 injections (injections bi-hebdomadaires).

1 série « novar-cyanure » comprenant 16 cgr. de cyanure en injections intra-veineuses d'un cgr., intercalées avec des injections de novarsénobenzol : 6 gr. pour la série (malade de 56 kgr. environ).

Après ce traitement :

B.-W. : + + + +.

Hecht : + + + +.

Verne : $\Sigma = 9$.

On pratique une nouvelle série de « Bivitol » après laquelle B.-W. et Hecht demeurent + + + +.

La polyurie n'est pas influencée par ce traitement ; dès qu'on cesse la médication post-hypophysaire le malade urine à nouveau 9 l. par vingt-quatre heures.

OBSERVATION II

Mme M. R..., 30 ans, salle Louis.

La malade entre dans le Service pour polyurie et polydypsie.

L'affection aurait débuté brusquement par une soif intense pendant la convalescence d'une scarlatine à l'âge de 11 ans. Depuis cette époque il y aurait eu une augmentation progressive de la soif et de la polyurie ; actuellement la malade serait obligée de se lever une ou deux fois par nuit pour boire 3 à 4 verres d'eau. Dans la journée elle doit boire toutes les heures environ. Elle absorberait ainsi 6 litres environ et urinerait 5 litres.

EXAMEN. — Système nerveux, cœur, poumons, foie, rate : normaux.

Pas de stigmates de syphilis.

Les urines, pâles, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Leur volume oscille entre 5 et 6 litres en moyenne pour vingt-quatre heures.

L'épreuve de la restriction forcée des boissons n'a pu être pratiquée.

Ponction lombaire : pression au Claude : 47 cm. dans la position assise ; albumine : 0,20 ; cytologie : 0,3 lympho. Pas de diminution de la polyurie.

L'examen ophtalmologique : fond d'œil et champ visuel normaux. Hypermétropie. Amblyopie de l'œil gauche.

Radiographie : selle turque de dimensions normales. Pas de calcification visible.

Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht dans le sang sont négatives.

En somme, il s'agit d'un syndrome de polyurie apparu au décours d'une scarlatine.

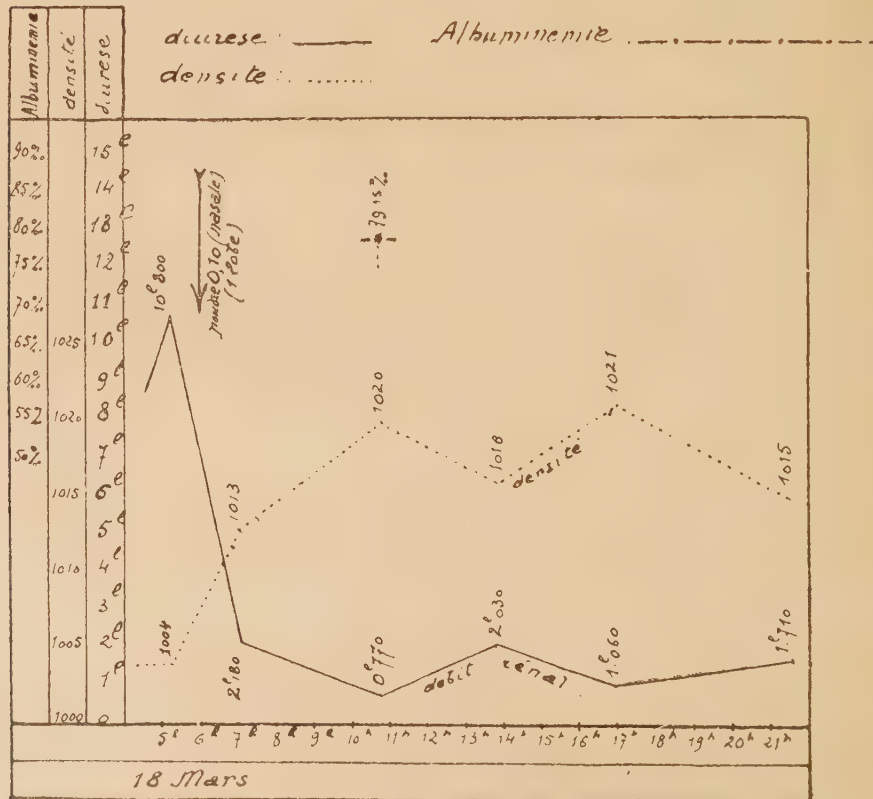
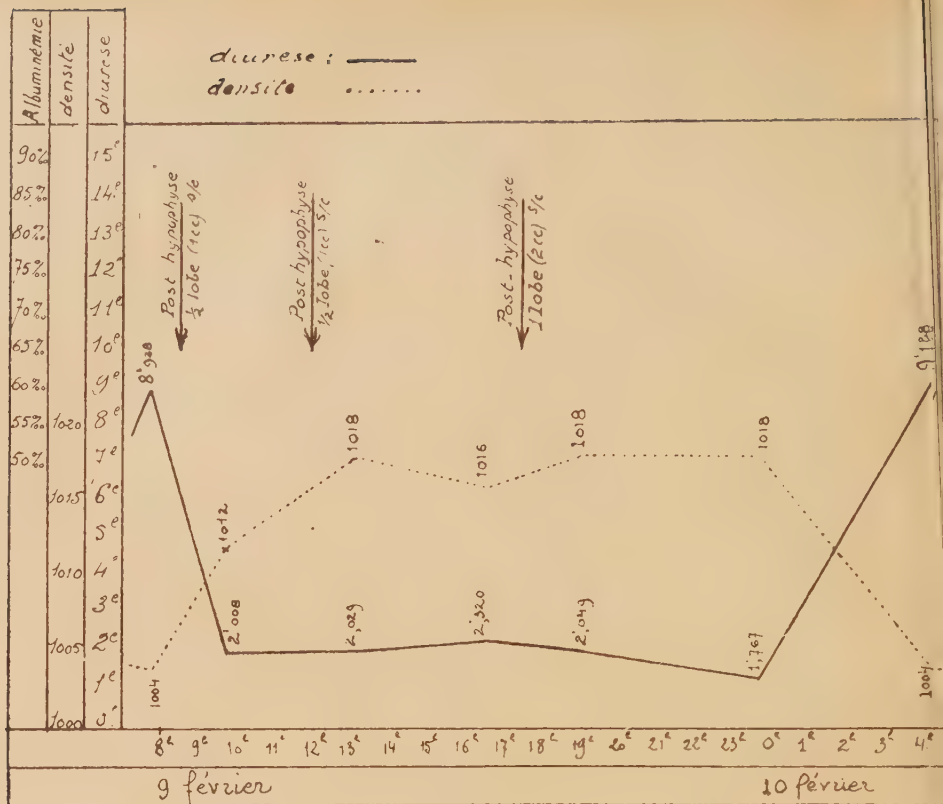
Cette origine infectieuse est la seule plausible, la malade ne présentant aucun signe de tumeur ou de syphilis.

EVOLUTION. — Avec des injections quotidiennes d'extrait post-hypophysaire de 2 cmc. ou 3 cmc. correspondant à 1 lobe ou 1 lobe 1/2 la diurèse est ramenée à son taux normal. Cependant sans raison apparente la malade malgré la médication post-hypophysaire présente par intermittences des phases polyuriques.

Les injections d'extrait surrénal Choay se sont révélées inactives vis-à-vis de la polyurie.

Des injections quotidiennes de 10 unités d'insuline n'ont pas davantage freiné la polyurie.

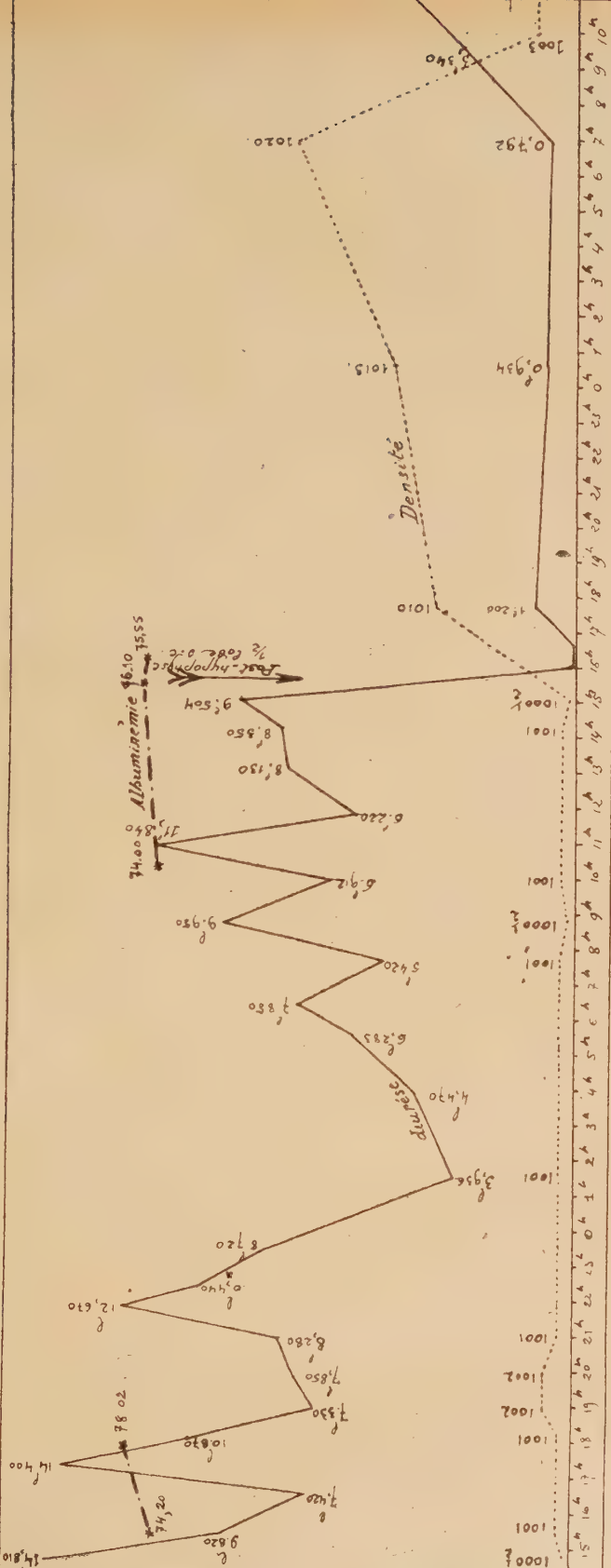
En somme le diagnostic de diabète insipide est ici bien moins certain que dans le cas précédent : le test de la polyurie persistant malgré la restriction forcée des boissons manque ici, et on observe des poussées polyuriques spontanées dans la diurèse.



densité	divers
1000	0
1001	1
1002	2
1003	3
1004	4
1005	5
1006	6
1007	7
1008	8
1009	9
1010	10
1011	11
1012	12
1013	13
1014	14
1015	15

divers: ————
densité:

Albuminémie: - - - - -



29 Jun

28 Jun

30 Jun

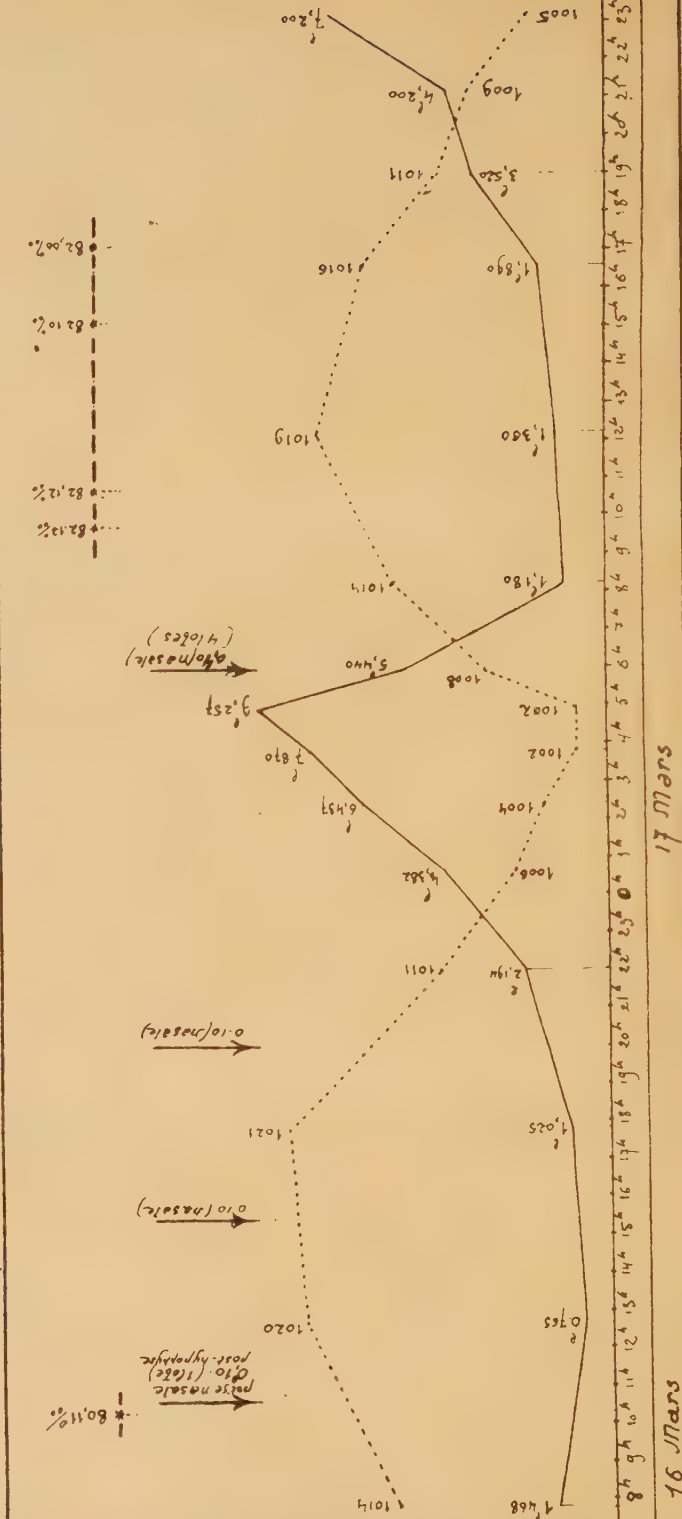
diocese:

Albuminurie.

diocese:

densité :

Albumenic	densité	diverse
96	101	15
85	101	14
80	101	13
75	101	12
70	101	11
65	101	10
60	101	9
55	101	8
50	101	7
	101	6
	101	5
	101	4
	101	3
	101	2
	101	1
	101	0

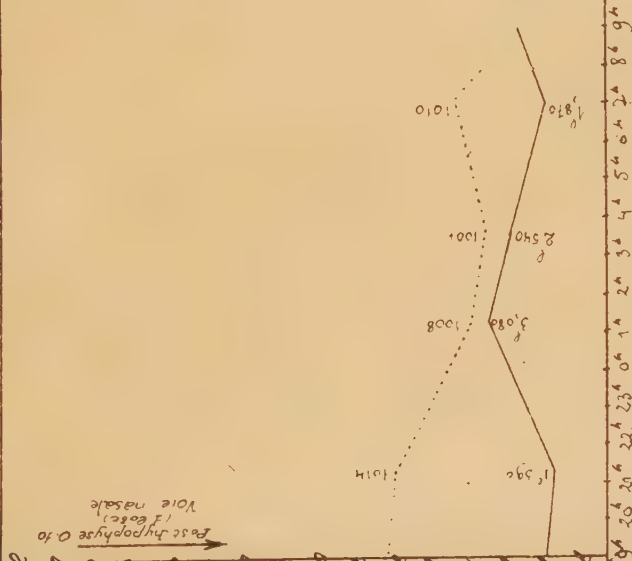


16 Mars

Aluminium
dense
diverse

deposited

Post-hypophyse 0.10
(1.50cc)
Voie nasale



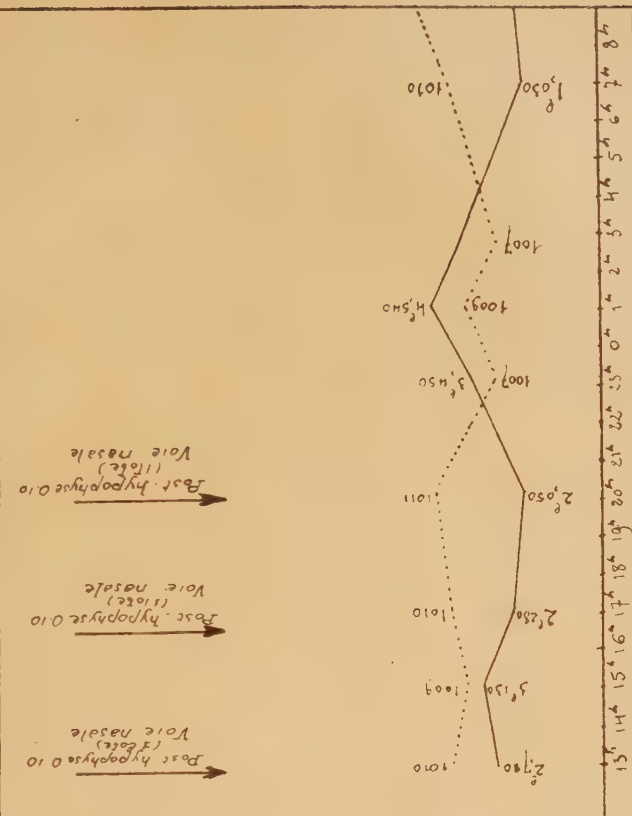
8 March

9 March

Post-hypophyse 0.10
(1.50cc)
Voie nasale

Post-hypophyse 0.10
(1.50cc)
Voie nasale

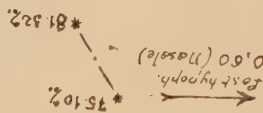
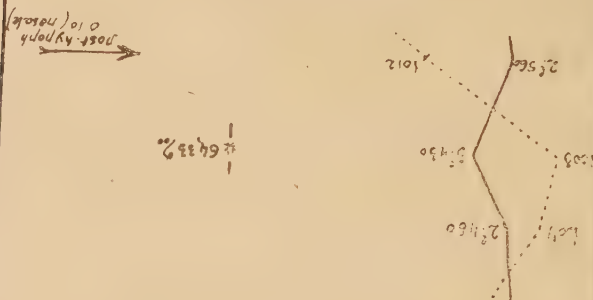
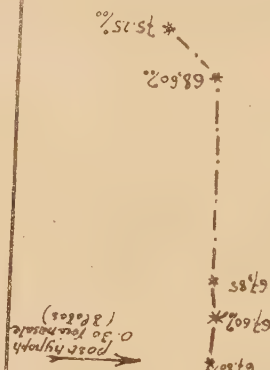
Post-hypophyse 0.10
(1.50cc)
Voie nasale



9 March

Aluminémie	densité	diurèse
1000	1	0
1005	2	1
1010	3	2
1015	4	3
1020	5	4
1025	6	5
1030	7	6
1035	8	7
1040	9	8
1045	10	9
1050	11	10
1055	12	11
1060	13	12
1065	14	13
1070	15	14
1075	16	15

diurèse: _____
 densité: _____
 Aluminémie: _____



7 Mars

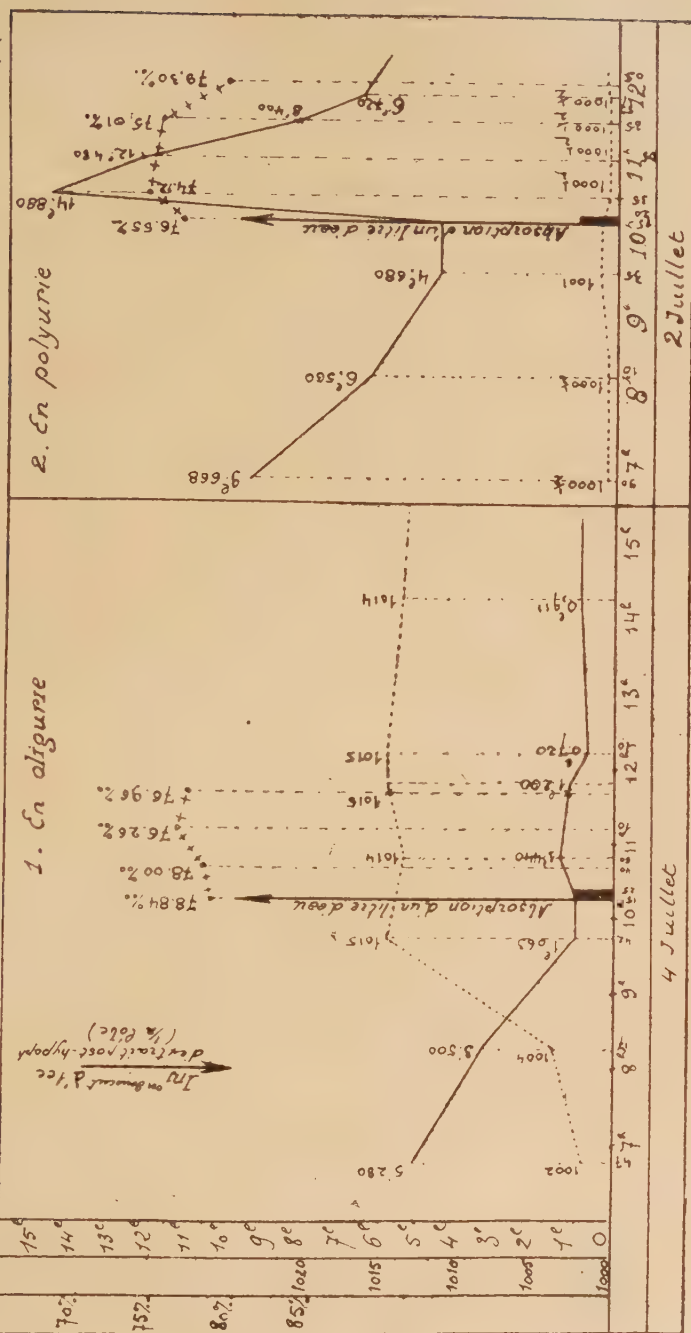
8 Mars

10 Mars

Épreuve de l'absorption massive d'eau

albuminémie
 densité
 diurèse

Albuminémie	densité	diurèse
75%	15	15
75%	14	14
75%	13	13
75%	12	12
75%	11	11
75%	10	10
75%	9	9
75%	8	8
75%	7	7
75%	6	6
75%	5	5
75%	4	4
75%	3	3
75%	2	2
75%	1	1
75%	0	0



CHAPITRE I

TRAITEMENT

§ 1. — Traitement symptomatique.

HISTORIQUE.

En 1892, Vassale et Sacchi ont, les premiers, obtenu une réduction de la polyurie chez des animaux hypophysectomisés par injections d'extraits hypophysaires.

Mais par la suite Schœffer et Magnus en 1901, Hallion et Carrion en 1907, Cushing en 1912 trouvent une action polyurique à l'extrait de lobe postérieur.

En 1912, Pentimalli et Quercia, Frank, trouvent une action inverse.

En 1917, Maranon montre la cause d'erreur des premiers expérimentateurs : l'extrait de lobe postérieur est polyurique sur les animaux en état de narcose, oligurique sur les animaux en état de veille.

Entre temps, Farini, Van der Velden, Rømer, en 1913, publient les premiers succès thérapeutiques obtenus chez l'homme par la médication post-hypo-

physaire dans le diabète insipide. Aujourd'hui les succès publiés sont multiples.

ACTION DE L'EXTRAIT DE LOBE POSTÉRIEUR D'HYPOPHYSE.

Si à un polyurique insipide on pratique une injection hypodermique d'extrait correspondant à $1/2$ lobe postérieur d'hypophyse, on voit, comme dans l'exemple 29-30 juin 1932 (voir courbe p. 21), la courbe de diurèse passer de 9 l. 504 à 1 l. 200 en même temps qu'on observe une recoloration des urines avec augmentation de la densité, qui de 1.000 $1/2$ passe progressivement à 1.010, 1.015 et 1.020.

Les effets de l'injection présentent leur maximum en général dans l'heure qui suit; dans l'exemple que nous relatons ci-dessus, le malade n'avait pu émettre une seule goutte d'urine une heure après l'injection.

L'examen de la courbe montre que l'action du produit s'est prolongée sur un rythme oligurique constant pendant 15 à 16 heures environ. Les auteurs s'accordent pour trouver la durée de cette action comprise entre 12 et 20 heures, en tout cas inférieure au nycthémère. Elle serait en moyenne de 6 à 8 heures, ce qui nécessiterait 3 ou 4 injections par 24 heures pour maintenir le malade dans un état voisin de la normale. Il est rare que l'action se prolonge au delà de 24 heures. On cite comme des exceptions les observations de :

Kroemer, rapportant une rémission de 17 jours

après injections massives pratiquées en une seule journée.

Biffir, relatant une rémission de 1 mois.

Rathery et Cambessédés de 2 ans.

Enfin on a signalé 3 ou 4 cas de guérison définitive (?) par la thérapeutique hypophysaire :

Steinberg, après 6 injections ;

Leroux ;

Mandroux, après 10 injections.

Les effets de l'extrait seraient proportionnels à la polyurie pour Maranon, et ne seraient pas proportionnels à la quantité du produit injecté.

Plusieurs auteurs sont d'un avis contraire :

Souques, M. Labbé et Azerad ont trouvé que 2 cmc. entraînaient une oligurie plus durable que 1 cmc., le degré d'oligurie restant le même.

Carnot et Peron, Rathery, ont vu les fortes doses entraîner une plus grande raréfaction des urines.

1/2 cmc.	faisant passer la diurèse de	6 l. à 3 l. 700
1 cmc.	—	— 6 l. à 2 l. 000
3/4 cmc.	—	— 18 l. à 7 l.
1 cmc.	—	— 18 l. à 2 l.
2 cmc.	—	— 18 l. à 1 l.

Pour notre part nous avons observé que, grossièrement, des doses massives sont plus efficaces que des doses faibles :

10 lobes pour voie nasale sont plus efficaces qu'un seul lobe, mais 5 lobes ne sont pas moins efficaces que 10.

Si on examine l'effet du médicament sur la courbe

du débit au cours du nyctémère, on voit que bien souvent l'effet n'est nullement proportionnel à la dose :

Voie hypodermique. — L'injection de 1/2 lobe abaisse la diurèse de 9 l. 500 jusqu'à un plateau compris entre 1 l. 200 et 0 l. 700 pendant 15 heures. (courbe du 29 juin-30 juin, voir p. 21).

Par ailleurs : l'injection de 2 lobes pratiquée en un laps de temps de 9 heures abaisse la diurèse de 8 l. 920 jusqu'à un plateau compris entre 2 l. 300-1 l. 700 pendant 15 heures, la dernière injection d'un lobe n'ayant pas un effet supérieur à 7 heures (courbe 9 février, voir p. 20).

Ce résultat n'est pas supérieur au précédent pour une dose quadruple.

Voie nasale. — La prise nasale de 40 cgr. de poudre, soit 4 lobes, fait baisser la diurèse de 9 l. 257 jusqu'à un plateau compris entre 1 l. 180 et 1 l. 900 pendant 10 heures environ ; la prise de 40 cgr. soit 1 lobe abaisse la diurèse de 10 l. 800 jusqu'à un plateau compris entre 2 l. 180 et 0 l. 770, pendant 15 heures, résultat au moins aussi satisfaisant que le précédent, obtenu avec une dose quadruple (courbe 17 mars, voir p. 22 et 18 mars, voir p. 20).

Les divergences rencontrées dans les résultats, de même que les échecs enregistrés (5 % environ) peuvent s'expliquer en raison : d'une part, d'une différence possible dans la pathogénie de l'affection

(diabète hypophysaire, diabète tubérien), d'autre part, surtout d'une différence certaine dans la composition des produits employés et leur teneur en principe actif.

FABRICATION DES PRODUITS UTILISÉS.

En effet, si on jette un coup d'œil rapide sur la fabrication des extraits hypophysaires, on est frappé de la diversité des modes de préparation des poudres et extraits ; bien des fabricants ne donnent d'ailleurs à dessein que de très vagues détails sur leurs procédés de fabrication.

En ce qui concerne les poudres : l'un livre des produits délipoidés, un autre extrait uniquement les lipoïdes, en troisième fait une synthèse des deux.

Même multiplicité pour les extraits injectables : l'un utilise la poudre pour préparer la solution injectable et commence par en retirer les lipoïdes (Choay) ; l'autre part directement de lobes frais qu'on met en macération. De l'avis même d'un fabricant, M. Choay, « les extraits d'hypophyse postérieure injectables ne comprennent qu'une partie des éléments de l'hypophyse ».

Dans les conditions actuelles d'étalonnage de divers produits commerciaux, on ne peut trouver entre eux aucun rapport quant à leur activité thérapeutique, comme l'a prouvé C. Heymans. Par des méthodes précises, il a pu doser l'activité hypertensive et utérine des extraits par rapport à un

extrait standard ; ses résultats sont éloquents : sur 8 produits commerciaux d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, il a trouvé une variation de 1 à 700 quant à l'activité hypertensive ; 5 produits se sont révélés à peu près inactifs quant à l'activité ocytotique ; les trois autres variaient de 1 à 4. Que penser dans ces conditions de leur activité oligurique ? A coup sûr qu'elle est variable.

VOIES D'INTRODUCTION

Voie hypodermique. — C'est pour nombre d'auteurs la voie de choix et nos observations nous font adopter cette opinion.

La plupart des auteurs sont d'accord avec Maranon pour évaluer à 95 % le nombre des cas réagissant favorablement à ce traitement. On a pu décrire à la suite de l'injection une série de troubles que pour notre part nous n'avons pas observés : pâleur, nausées, angoisse, palpitation, salivation, sueurs abondantes.

La courbe (30 juin 1932, voir p. 21) montre la rapidité d'action et la durée de la diurèse normale, 15 à 16 heures, se relevant progressivement.

Voie intraveineuse. — Les injections par cette voie sont classiquement caractérisées par des signes de shock. Nous n'avons pas, sur les malades que nous avons observés, utilisé cette voie ; mais nous l'avons vue employer chez des tuberculeux en hé-

moptysie et nous n'avons jamais noté de réactions.

Quoi qu'il en soit, d'après Terrade, leur action sur la diurèse est bien moins favorable que les injections hypodermiques, l'action est moins marquée, moins constante, plus éphémère.

Voie nasale. — Les résultats sont controversés. Signalée d'abord par Cushing et par Blumgart comme donnant de bons résultats, elle a été employée depuis par nombre d'auteurs avec des fortunes diverses.

On utilise : soit l'instillation de solution injectable, soit les applications de tampons imbibés, soit la prise nasale de poudre.

Le traitement n'est dans certains cas que médiocrement actif, et toujours les doses nécessaires seraient deux à trois fois supérieures aux doses utilisées par la voie hypodermique.

Terrade a émis l'hypothèse que l'oligurie enregistrée dans ces conditions résulterait d'une excitation de la muqueuse nasale retentissant sur le nerf pneumogastrique : un coryza intercurrent apyrétique, les prises d'une poudre mentholée camphrée donnant des résultats identiques à l'extrait hypophysaire.

Après M. Rathery nous ne pensons pas qu'il en soit ainsi car chez notre malade la prise d'une poudre vieille de plusieurs années s'est révélée inactive.

M. Rathery pense que la voie nasale est la voie de choix pourvu que la muqueuse ne présente pas d'intolérance et que les doses employées soient suffisamment élevées.

MM. Lesné, J. Hutinel, Marquezy et F. Benoît auraient même vu les instillations nasales réduire la polyurie diabétique là où les injections avaient échoué.

Pour nous, utilisant cette voie, nous avons observé chez notre malade quelques particularités :

Tout d'abord comme pour nombre d'auteurs la dose nécessaire est double ou triple de la dose utilisée par la voie hypodermique.

Pendant le jour l'action oligurique est constante, la diurèse oscillant (courbe 16 mars) entre 1 l. 468 et 0 l. 765 (voir p. 22).

Pendant la nuit on observe au contraire un certain degré de polyurie (9 mars-10 mars, p. 23) à partir de 22 heures environ, avec retour spontané à une diurèse normale vers 5 heures du matin. Dans un autre cas (16 mars, p. 22) on assiste même à un retour à la polyurie initiale : diurèse 9 l. 250, densité 1,002.

Cette polyurie n'est due ici ni à l'expulsion de la poudre hors des fosses nasales pendant le sommeil ou à sa déglutition, ni à l'épuisement thérapeutique de la dernière prise puisque dans deux cas (9 mars-10 mars) on observe un retour spontané à une diurèse normale et dans tous les cas l'ondulation polyurique correspond à la période du sommeil. Sur la courbe (16 mars) où le retour à la normale

s'est trouvé englobé dans l'action d'une prise de 4 lobes, on remarque que le maximum de la polyurie a lieu 9 heures après la dernière prise de 0 gr. 10 soit 1 lobe ; or le 18 mars (p. 20) une prise de 1 lobe a agi 14 heures, il est donc permis de penser que le 16 mars il ne s'agit pas d'un épuisement thérapeutique de la dernière dose.

Cette polyurie n'est pas due non plus au clinostanisme. Le malade restait couché de 20 heures à midi environ et la polyurie est comprise seulement entre 22 heures et 6 heures du matin. Enfin si on examine la courbe du 29 juin (p. 21) le malade restant en polyurie sans médication post-hypophysaire, on observe à l'inverse du phénomène ci-dessus une diminution spontanée de la diurèse qui de 12 l. 500 à 22 h. s'abaisse à 4 litres, à 1 h. 30 et retour à 7 l. 850 à 6 h. 30 du matin. Un phénomène analogue s'observe sur la courbe du 10 novembre (p. 41).

Pour nous, il s'agit d'une inhibition de l'action anti-polyurique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse due au sommeil.

Les premiers expérimentateurs, Schaefer et Magnus, puis Cushing, etc..., injectant l'extrait de lobe postérieur à des chiens en état de narcose, ont bien observé de la polyurie. Maranon, en 1917, puis Smith et Mac Closky, en 1924, montrent que cette action polyurique est due au sommeil.

En 1926, MM. M. Labbé-Violle et Azerad trouvent que chez l'homme normal l'élimination de l'eau est retardée par l'extrait hypophysaire (de 4 heures elle

est reportée à 8 ou 11 heures), mais le sommeil physiologique annihile l'effet oligurique de l'extrait. Nous pensons qu'il en est de même dans notre observation.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées sur le mécanisme de cette action de la rétropituitrine pendant le sommeil :

Houssay en 1918, Biedl en 1920 pensent que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse renfermerait deux principes opposés, l'un durétique pour l'eau, l'autre oligurique. Cette hypothèse nous paraît vraisemblable car nous n'avons observé l'action nocturne polyurique qu'avec la poudre prise par voie nasale, nous ne l'avons jamais notée avec la solution injectable ; or celle-ci (Choay) est préparée à partir de la poudre, cette dernière étant d'abord délipoïdée, elle contient donc vraisemblablement moins de principes que la poudre. On serait donc conduit à penser en outre que le principe polyurique de l'extrait de lobe postérieur est lié aux lipoides. Cette hypothèse n'exclut pas toutefois la participation des centres nerveux dans le phénomène observé. On sait qu'on admet actuellement l'existence dans le mésencéphale (tuber) de centres du sommeil (atteinte du mésencéphale dans l'encéphalite épidémique). Ces centres pendant le sommeil inhibent-ils les centres voisins (noyaux propres du tuber) qui régissent le métabolisme de l'eau, peut-être en synergie avec l'hormone hypophysaire ? Cette hypothèse expliquerait que l'hormone oligurique de

celle-ci, absorbée par le sujet avec la poudre d'extrait, ne pût pas agir pendant le sommeil.

EXTRAITS PRESSEUR, OCYTOCIQUE, ANTIDIURÉTIQUE.

L'extrait de lobe postérieur ayant une action à la fois hypertensive, ocytocique et antidiurétique pour l'eau, plusieurs auteurs ont cherché à isoler ces divers principes. Kamm et Aldrich, partant de la poudre étalon de Vœtglin, isolent l'ocytocine et la vasopressine, cette dernière ayant aussi une action antidiurétique.

MM. M. Labbé, Boulin, Azérad, Justin Bezançon et Simonnet sont parvenus à préparer séparément un extrait O ocytocique et un extrait P doué à la fois de propriétés hypertensives et antipolyuriques ; l'injection de 2 milligrammes du produit aurait chez une malade diabétique insipide, fait passer la diurèse de 13 litres à 0 l. 450 par 24 heures.

ACTION D'AUTRES EXTRAITS OPOTHÉRAPIQUES

Antehypophyse. — En ce qui concerne l'hypophyse, signalons que l'extrait hypophysaire total s'est révélé deux fois moins actif que l'extrait de lobe postérieur dans les mains de MM. Carnot et Péron.

L'association d'extrait antérieur ne renforce en rien les effets de l'extrait postérieur pour MM. Labbé et Azérad.

Quant aux extraits antéhypophysaire et de tige pituitaire, MM. Rathery et J. Marie les ont trouvés absolument sans action.

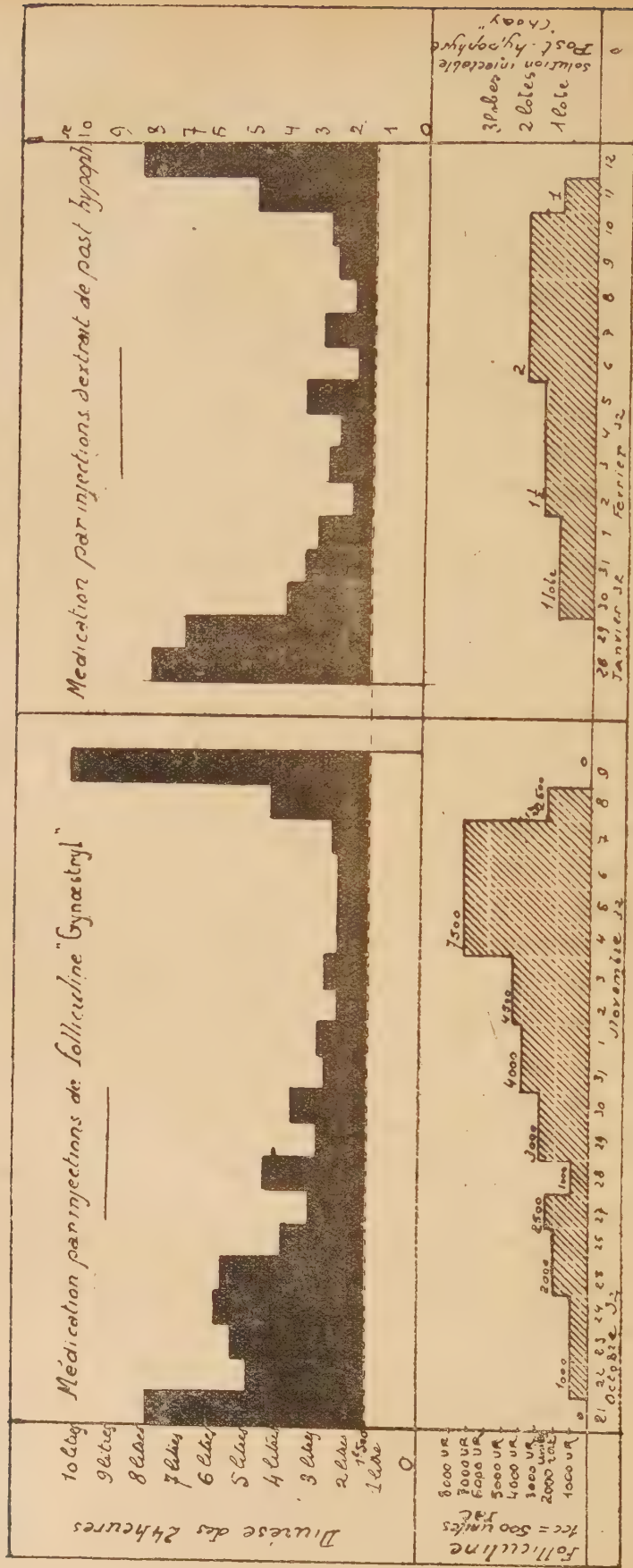
L'Insuline a été préconisée pour la première fois par Villa, en 1924, par Klein et Holzer, par Introzzi, par Pellegrini ; son action anti-polyurique est par contre niée par nombre d'auteurs ; elle ne paraît pas comparable en tout cas, tant pour son intensité que pour sa durée et sa constance, à celle de la rétropituitrine. En outre, les auteurs italiens s'embent d'accord pour lui trouver une action portant uniquement sur la diurèse aqueuse, la densité de l'urine ne variant pas pendant l'oligurie relative due à l'insuline. Le mécanisme d'action du médicament est encore inconnu et cette action paraît assez étonnante *a priori*, surtout après l'observation de Mauriac rapportant l'histoire d'un diabète sucré qui d'abord compliqué de coma en 1925, est traité avec succès par l'insuline ; cette médication étant abandonnée : un an plus tard survient une polyurie de 7 à 8 litres avec amaigrissement notable et signes de déshydratation. La médication insulinique, reprise à ce moment, est absolument sans action sur la polyurie (elle n'a d'ailleurs qu'une action médiocre sur la glycosurie (70 gr.) agissant seulement sur l'acétonurie). Par contre, la médication post-hypophysaire amène immédiatement la diurèse de 9 litres à 2 litres 700 (elle est sans action sur la glycosurie). L'auteur conclut dans ce cas à l'hypo-

thèse d'un diabète insipide associé à un diabète sucré relevant d'une origine centrale nerveuse.

L'action favorable de la rétro-pituitrine sur le diabète insipide tendrait à faire admettre ici une origine hypophysaire pour ce dernier ; or le syndrome glycosurique paraissant dépendre d'une atteinte tubérienne, il est peu vraisemblable d'admettre deux pathogénies différentes pour deux syndromes paraissant relever d'une lésion commune. Quoi qu'il en soit l'observation ci-dessus est un exemple d'échec de l'insulinothérapie sur le diabète insipide.

La folliculine. — L'insuline paraissant avoir donné quelques résultats entre les mains de plusieurs auteurs, notre maître le Docteur J. Troisier, s'est demandé si une autre hormone véritablement active pour d'autres syndromes, ne réduirait pas la polyurie insipide. On s'est adressé à la folliculine obtenue à l'heure actuelle chimiquement pure et qui présente un pouvoir actif dans les troubles de la fonction ovarienne. Connaissant les rapports étroits qui unissent la physiologie de l'ovaire à celle de l'hypophyse (lobe antérieur, il est vrai) il est permis de concevoir qu'une thérapeutique spécifique pour l'un retentisse sur l'autre. D'ailleurs, d'après Brouha et Simonnet, l'excès de folliculine dans l'organisme provoquerait des « modifications » à la fois au niveau de l'ovaire et de l'hypophyse.

L'étude de cette action de la folliculine est encore en cours, nous avons tenu cependant à



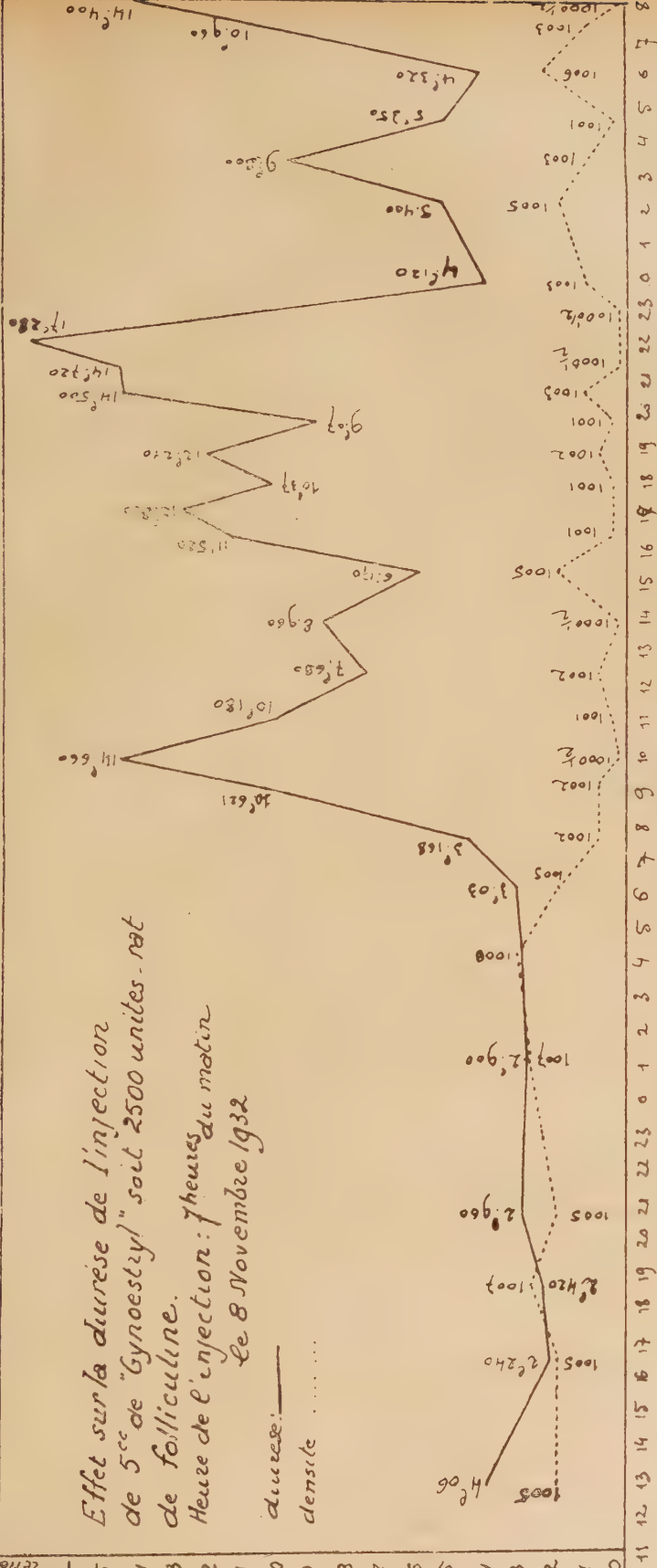
Effet sur la durée de l'injection
de 5^{cc} de "Gynosteryl" soit 2500 unités - rat
de folliculine.

Heure de l'injection: 7 heures du matin

Le 8 Novembre 1932

durée: _____
densité:

densité	durée
1000	15
1005	14
1010	13
1015	12
1020	11
1025	10
1030	9
1035	8
1040	7
1045	6
1050	5
1055	4
1060	3
1065	2
1070	1
1075	0



8 Nov 32

9 Nov 32

rendre compte ici des premiers résultats obtenus.

Nous avons injecté la solution huileuse de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ de la maison Roussel (Gynöestryl). L'expérimentation a été faite avec des doses élevées : de 1.000 à 7.500 unités rat, soit de 2 à 15 cmc de la solution commerciale. Ces doses, qui peuvent paraître excessives, semblent correspondre en réalité aux doses physiologiquement actives, étant donné que la femme gravide élimine par jour, pour Zondek, Ascheim et Doisy, aux derniers mois de la grossesse, de 2.000 à 3.000 unités rat par les urines et autant par les fèces, soit de 4.000 à 6.000 unités rat par jour, ce qui suppose une quantité circulante de 8.000 à 10.000 unités rat.

Comme le montre le graphique ci-contre, le produit s'est révélé nettement antipolyurique. De 8 litres la polyurie passe à 2 l. 400, diminuant progressivement et à peu près proportionnellement à la dose injectée ; le niveau de la diurèse n'a pu toutefois jusqu'ici descendre au-dessous de 2 l. 400. En même temps on observe une disparition de la soif ; cependant la concentration des urines est relativement peu influencée par la médication, puisque la densité des urines n'a pas dépassé 1.008, alors qu'avec la médication post-hypophysaire elle a pu atteindre 1.024.

Sur la courbe de diurèse des 8-9 novembre, l'injection de 2.500 unités rat, soit 5 cmc. de la solution commerciale, à 7 heures du matin, a prolongé son

effet jusqu'à 6 heures environ le lendemain, soit près de 24 heures (voir p. 40).

Les doses injectées n'ont jamais jusqu'ici provoqué l'apparition d'aucun trouble, notamment pas d'albuminurie.

Cette action favorable de la folliculine sur la polyurie insipide nous paraît pouvoir être rapprochée de l'observation de M. Rathery (rapportée par Gilbert-Dreyfus) et dans laquelle l'auteur a noté une rémission transitoire de diabète insipide pendant le cours de la grossesse, le syndrome réapparaissant après l'accouchement.

On voit donc que, bien que la médication post-hypophysaire constitue encore la thérapeutique symptomatique de choix pour le diabète insipide, d'autres hormones paraissent susceptibles d'influencer le syndrome.

LES DIURÉTIQUES MERCURIELS.

Leur action favorable sur la diurèse de la polyurie insipide a été signalée la première fois par Bauer et Ascher ; par la suite Hirtzenberg et Kauftheil, Gellerstedt et Grill. Antona rapportent également des observations favorables à cette médication.

Gellerstedt et Grill rapportent l'observation d'un individu diabétique glycosurique qui, sorti d'un coma par l'insuline, présenta trois mois plus tard un syndrome de diabète insipide ; l'extrait de post-

hypophyse ne modifie pas la polyurie, mais l'injection intraveineuse d'un diurétique mercuriel (salyrgan) provoque une diminution frappante de la polyurie en même temps qu'une diminution de la soif et une amélioration de l'état général. Mort par coma hypoglycémique à la suite de 20 unités d'insuline intempestives. L'autopsie montre un pancréas histologiquement normal, des lésions du lobe postérieur et de la pars intermedia de l'hypophyse (l'examen du tuber n'a pas été pratiqué) et en outre de graves lésions de nécrose des tubes contournés du rein.

Antona avec le même diurétique mercuriel (1 cmc. de Salyrgan) observe la disparition de la soif et plus tardivement la disparition de la polyurie. Il note une concentration nette du sang et une concentration très marquée des chlorures dans les urines, qui dépasse celle du sang ; en somme dissociation de l'action du produit : oligurique pour l'eau, diurétique pour les chlorures, soit une action analogue à la rétropituitrine toutefois plus marquée vis-à-vis des chlorures. L'auteur pense que dans le diabète insipide les diurétiques mercuriels agissent à la fois sur le rein, le sang et les tissus.

D'autres médications ont encore été proposées :

La protéinothérapie aurait donné à Ambard et Hatzieganu quelques succès : ceux-ci paraissent analogues aux rémissions observées à l'occasion de pyrexies intercurrentes : grippe, angine, pneumonie.

Les injections de novocaïne ont été vantées par MM. Guillian, Apert, Camus et Roussy.

L'antipyrine a été recommandée par MM. Rathery, Camus, Roussy et Legrand.

Enfin nous ne citerons que pour mémoire la valeriane, la belladone, la quinine et l'opium dont l'action est des plus médiocres et qui constituaient autrefois la seule thérapeutique du diabète insipide.

§ 2. — Traitement étiologique.

Le traitement anti-syphilitique occupe évidemment ici le premier plan. Les succès enregistrés ne paraissent guère dépendre des produits employés : mercure et iode (Spanbrock et Steinhaus), novarsénobenzol (MM. Labbé, Laignel-Lavastine), iodure de K. (Bergmann), mercure et arsenic (Jeanselme), cyanure de Hg (Mandrour).

Toutefois les échecs enregistrés sont nombreux.

Nous-même sur notre malade n'avons observé aucune modification de la polyurie par le traitement antisiphilitique suivant :

1 série de 16 injections de Bivatol.

1 série de 16 cgr. de cyanure de mercure alternant avec des injections de novarsénobenzol (6 gr. pour la série).

1 série de 15 injections de Bivatol.

Les réactions sérologiques sont d'ailleurs demeurées positives après ce traitement.

Le syndrome relève alors, soit de lésions destructrices irrémédiables, soit quelquefois d'un néoplasme, qui peut coexister avec la syphilis (Claude et Lhermitte) ou l'hérédosyphilis (Lereboullet, Mouzon et Cathala).

La radiothérapie pénétrante en cas de tumeur hypophysaire ou juxta-hypophysaire a pu dans quelques cas amener la diminution ou même la disparition de la polyurie : Sainton et Schulmann, Rowne, Roussy, Laborde, Bollok et G. Lévy.

Les progrès de la neurochirurgie intracrânienne ont permis l'ablation de certaines néoplasies et la guérison de certains diabètes insipides. Clovis Vincent, De Martel et Cushing comptent plusieurs succès opératoires pour des méningiomes supratentoriaux, des tumeurs de l'hypophyse et de la poche de Rathke.

Il convient cependant de remarquer que ces interventions comportent pour la seule mortalité opératoire une proportion de 10 à 20 % de décès ; on conçoit donc que la plupart des interventions pratiquées n'ont eu pour but que l'amélioration des symptômes graves associés à la polyurie : céphalée violente, troubles oculaires notamment amblyopie et surtout amaurose ; la polyurie n'était alors qu'un accessoire négligeable qui s'est trouvé influencé heureusement par l'intervention.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DU DIABÈTE INSIPIDE

Rappel de la physiologie normale de la sécrétion de l'eau par le rein.

PARCOURS DE L'EAU DANS L'ORGANISME.

L'eau introduite par le tube digestif est absorbée au niveau de l'intestin et gagne le torrent circulatoire par l'intermédiaire de la veine porte et du canal thoracique ; elle est donc amenée au cœur droit par la veine cave inférieure, après la traversée hépatique, et par la veine cave supérieure. Du cœur droit le sang parcourt la petite circulation et abandonne une partie de son eau au niveau des poumons ; de retour au cœur gauche, le sang, chassé par l'aorte, passe en partie par les reins, en partie dans les tissus par l'intermédiaire du réseau capillaire ; il élimine de nouveau une partie de la réserve aqueuse par la peau et les reins.

Quelle est l'importance relative des éliminations aqueuses rénales et extra-rénales ? Le Professeur M. Labbé admet que chez l'individu normal :

60 % de l'eau ingérée est éliminée par le rein.
30 % par la peau.
15 % par les poumons.
5 % par les fèces.

Ces rapports sont susceptibles d'assez grosses variations sous l'influence de plusieurs facteurs : température du milieu ambiant, état hygrométrique de l'atmosphère, efforts musculaires du sujet.

THÉORIES SUR L'EXCRÉTION AQUEUSE AU NIVEAU DU REIN.

Dès l'origine des recherches on a été amené à considérer la sécrétion aqueuse du rein comme une simple filtration : on s'appuyait tout d'abord sur la texture du glomérule où se localiserait l'élimination de l'eau ; celui-ci est avant tout un pelotonnement de capillaires ; or, la paroi de ces vaisseaux est très mince et il est logique de supposer que l'eau la traverse comme elle le fait à travers une membrane filtrante banale.

L'idée de la filtration pure et simple était ensuite suggérée par de nombreux faits expérimentaux : Une filtration est d'autant plus intense que la pression qui règne sur le liquide à filtrer est plus forte, que le liquide à filtrer est plus rapidement renouvelé dans le filtre et qu'enfin le liquide à filtrer est plus riche en eau ; or, on constatait l'augmentation du débit urinaire quand augmentait la pression du sang dans les artères, quand la vitesse de circu-

lation augmentait et quand l'hydrémie augmentait.

Le crédit en un déterminisme physicochimique se renforça du jour où Starling émit l'hypothèse d'un débit aqueux rénal réglé par la différence entre la pression hysdrostatique du sang et la pression osmotique des albumines. Starling considère en effet la membrane capillaire comme un ultra-filtre, c'est-à-dire une membrane pouvant être représentée grossièrement, comme percée d'un grand nombre de petits trous, ne pouvant laisser passer les grosses molécules albuminoïdes, mais livrant passage aux molécules de l'eau et de la plupart des substances qui s'y trouvent dissoutes. Le filtrat ainsi réalisé serait beaucoup plus considérable que le volume d'urine émis par le rein, ce filtrat serait en partie réabsorbé par les cellules tubulaires, qui réabsorberaient en plus de ce filtrat une partie des chlorures et la totalité du glucose.

La pression osmotique des albumines est l'énergie avec laquelle l'albumine tend à retenir sur elle l'élément aqueux, à « l'absorber », cette force est inversement proportionnelle au nombre des molécules aqueuses fixées sur la molécule albuminoïde. Il est clair que l'exode de l'eau sera d'autant plus grand que la pression hydrostatique l'emportera davantage sur la pression osmotique des albumines.

Pour d'autres auteurs : MM. Rathery, Lamy et Mayer notamment, ce seraient les tubes contournés qui joueraient le rôle capital dans la physiologie du rein. Les cellules rénales élimineraient l'eau comme

une substance à seuil (Ambard), le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{albumine}}$ tombant au-dessous d'un certain taux, la sécrétion aqueuse pourrait s'arrêter.

FACTEURS DE LA DIURÈSE AQUEUSE.

D'après les théories précédentes nous pouvons envisager les facteurs de la diurèse aqueuse.

FACTEURS CARDIO-VASCULAIRES. — 1^o Pression sanguinè artérielle : Les expériences de E. Starling et E. D. Verney sur un rein de chien isolé à 36^o et irrigué par du sang défibriné dont la pression varie, confirment l'augmentation de la diurèse aqueuse par l'augmentation de la pression artérielle.

2^o Vitesse de circulation sanguinè : Cette circulation augmente en général par augmentation du calibre des vaisseaux. Il est d'expérience classique qu'on observe de l'oligurie par compression de la veine rénale, ou par stase chez les asystoliques ; inversement chez ceux-ci la diurèse s'accroît après administration de cardio toniques.

Cependant Lamy et Mayer ont montré que dans un certain nombre d'expériences, malgré une accélération de la circulation rénale, la diurèse diminuait.

FACTEURS NERVEUX. — Il faut rappeler ici les variations de diurèse par une cause psychique tant chez

l'homme que chez l'animal (Govaerts), ainsi que les expériences de Claude Bernard qui obtient de la polyurie par piqûre du plancher du quatrième ventricule.

Une objection cependant se pose : la polyurie observée dans ces cas n'est-elle pas sous la dépendance d'une vaso-dilatation rénale.

FACTEURS SANGUINS. — Suivant les diverses théories vues précédemment, on devra considérer : soit grossièrement l'hydrémie ou dilution sanguine, soit la pression osmotique relative des albumines, soit le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{albumine}}$.

L'hydrémie ou dilution sanguine. — Les variations sont données approximativement par les mesures suivantes :

La numération globulaire : remarquons dans ce cas qu'un facteur splénique peut fausser les résultats : après ingestion d'eau il se produit pour Dresel et Lectuer une contraction splénique qui chasse des globules rouges.

La mesure de l'hémoglobinurie est soumise à la même critique.

La mesure du point de congélation du sérum (méthode cryoscopique) : elle représente le nombre de molécules dissoutes dans le sérum.

La pression osmotique des albumines. — Celle-ci dépend elle-même de plusieurs facteurs :

La concentration des protéines ;

La nature des protéines et leurs proportions
réciproques $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$;

La quantité et la nature des sels dissous dans
le plasma ;

Le coefficient lipocytyque $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$.

La concentration des protéines ou rapport
 $\frac{\text{eau}}{\text{albumine}}$ est donnée soit par le dosage (procédé de Kjeldahl), soit par la mesure de l'indice réfractométrique du sérum ; ce dernier, que nous avons utilisé dans nos observations, se recherche à l'aide d'un appareil spécial : le réfractomètre. Cette mesure est basée sur le principe suivant : les variations de l'indice de réfraction du sérum sont fonction des variations du taux des albumines sériques uniquement, puisque Reiss a constaté que l'indice de réfraction des matières non albuminoïdes du sérum varie d'une façon insignifiante autour de 0,00277. La structure de la molécule d'albumine n'importe pas pour l'exactitude de la méthode. Les écarts avec les résultats obtenus par la méthode pondérale sont inférieurs à 0,30 %.

La nature des protéines et leurs proportions réciproques, notamment la valeur $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ font varier la pression osmotique des albumines comme l'a

montré Govaerts. Pour cet auteur, un gramme de sérine pour 100 donne une pression toujours à peu près la même et dont la valeur moyenne est de 7,54 cm. d'eau, tandis qu'un gramme de globuline pour 100 donne une pression de 1 cm. 95 : A concentration égale les sérines et les globulines donnent donc des pressions osmotiques très différentes. Ce fait pouvait être prévu d'après l'équilibre de Donnan, comme l'a fait remarquer Rusznyak, puisque le point iso-électrique des sérines (pH 4,7) est notablement plus éloigné de la neutralité que celui des globulines (pH 5,4) ; c'est dire que la mesure des variations du point iso-électrique des albuminés sériques ne fait que traduire les variations du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$, partant les variations de pression osmotique.

La quantité et la nature des sels dissous dans le plasma. — Leur influence a été mise en évidence par Staring et Verney. Expérimentant sur un rein de chien isolé perfusé avec du sang défibriné, ils ajoutent à ce liquide 400 cmc. de solution de NaCl à 10 % dans du Ringer, pression et débit sanguin restant constants. Les expérimentateurs voient le débit urinaire passer de 6,7 à 26,9.

De cette expérience on peut rapprocher l'observation de MM. Ambard et Heitz-Boyer : il s'agit d'une malade néphrectomisée auparavant et qui se présente en anurie calculeuse, le taux d'urée sanguine

étant de 4,20 ‰. Le catéthérisme de l'uretère restant soulève un calcul enclavé. Les auteurs observent une polyurie abondante d'emblée avec soif secondaire ; diurèse et soif ne diminuèrent que plusieurs heures après quand le taux de l'urée sanguine fut notablement abaissé.

Ainsi donc, les variations de l'urémie, de la glycémie (polyurie des diabétiques), de la chlorémie et plus généralement du taux des cristaalloïdes serait capable de faire varier le débit urinaire.

Coefficient lipocylique $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$. — Mayer et Schaeffer ont montré que le pouvoir attractif du sang pour l'eau varie avec l'équilibre des substances lipoïdes qui entrent dans sa composition $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$. Les substances homologues de la cholestérine s'imbibent avidement, tandis que les acides gras ne retiennent l'eau que très mal.

FACTEURS HÉPATO-TISSULAIRES. — Le sang ne serait en effet que le vecteur intermédiaire entre les échanges des tissus avec le milieu extérieur. Les variations d'affinité des tissus pour l'eau influeraient donc sur le taux de l'hydrémie.

Le foie est aussi capable d'emmagasiner un certain volume liquide comme dans l'asystolie, son rôle dans la régulation du métabolisme de l'eau paraît certain (Ferranini, Gilbert, Lereboullet).

FACTEURS RÉNAUX. — Nous avons déjà signalé que

MM. Rathery, Lamy et Mayer ont soutenu que les cellules des tubes contournés jouaient le rôle capital dans la sécrétion du rein, ce qui a permis à M. Ambard de considérer l'eau adsorbée aux albumines sériques comme une substance à seuil. Le seuil serait variable, capable de s'élever ou de s'abaisser et par là serait susceptible de faire varier le volume urinaire.

La notion du seuil rénal pour les autres constituants de l'urine, entraîne une autre conséquence : ceux-ci ne pouvant être éliminés qu'à une concentration déterminée imposent un rapport défini et obligatoire entre la quantité de ces substances et leur dilution dans l'urine : c'est le volume obligatoire d'Ambard.

Tels sont les principaux facteurs de la diurèse aqueuse, nous allons voir que les théories se rapportant à la physiopathologie du diabète insipide en dérivent presque toutes.

Physiopathologie du diabète insipide.

ROLE DES FACTEURS CARDIO-VASCULAIRES.

On peut éliminer dans la pathogénie du diabète insipide le facteur presseur. La pression artérielle n'est pas augmentée dans le syndrome diabète insipide.

Quant à penser à un trouble vaso-moteur permanent au niveau du rein, cela revient à admettre ou un mécanisme nerveux ou un mécanisme humo-

ral pour expliquer lui-même le trouble vaso-moteur.

THÉORIE NERVEUSE. — Le diabète insipide résulterait d'une excitation rénale venue par voie nerveuse. Leschke invoque un retentissement hypophysaire sur le plexus rénal. Pour de Sajous le lobe postérieur de l'hypophyse et la région voisine seraient le point de départ d'une voie nerveuse qui, à travers le bulbe et la moelle, arriverait au rein par les splanchniques ; l'excitation des splanchniques déterminant, comme on sait, une vaso-constriction rénale et partant de l'oligurie. Toute lésion altérant cette voie nerveuse de conduction produirait un arrêt momentané ou définitif des impulsions physiologiques se rendant aux vaisseaux rénaux, d'où vasodilatation passive et afflux du sang aux cellules rénales et polyurie consécutive passagère ou permanente. Les heureux effets de la rétro-hypophyse tiendraient à son action vaso-constrictive sur les artérioles.

A ces hypothèses on doit opposer les nombreuses expériences de Houssay, Bailey et Bremer, Camus et Gournay. Ces derniers notamment réalisent l'énervation des reins de la manière suivante : ils font pour chaque rein une incision lombaire, puis attirant l'organe en dehors ils le libèrent et dissèquent artères et veines, grattent la tunique adventice et quand les nerfs ont été bien arrachés ils frottent à plusieurs reprises à l'alcool à 95° et baignent dans

l'alcool le pédicule. Les auteurs constatent que l'énervation faite dans ces conditions, avant ou après la lésion de la base cérébrale, n'empêche pas la polyurie d'apparaître.

Bailey et Bemer dans des conditions analogues ont observé une élévation particulièrement marquée de la diurèse, due à l'adjonction d'une polyurie vasomotrice à la polyurie insipide.

Toute théorie nerveuse paraît donc à rejeter.

THÉORIES RÉNALES. — Lichtwitz avait cru relever des troubles de l'élimination azotée (créatinurie, créatininurie, rapport azoturique troublé). Il n'en est rien :

L'urée sanguine est normale ;

La constante d'Ambard normale ;

Dans 93 % des cas on ne trouve pas d'albuminurie (Schulmann) ;

L'élimination des substances colorées : bleu de méthylène, phénolphtalcine, n'est pas troublée.

En somme le diabète insipide ne s'accompagne d'aucun signe de néphrite.

Seuil de l'eau. — Mais nous avons vu que l'on pouvait appliquer à l'eau l'hypothèse des substances à seuil si on considère avec Magnus l'eau intimement liée aux albumines plasmatiques. Dans ces conditions, en effet, deux hypothèses seules sont possibles quant au mécanisme de la polyurie :

Où l'hydrémie est anormalement élevée.

Où le seuil de l'eau est abaissé.

Nous verrons par la suite que l'hyperhydrémie manque dans la plupart des cas, c'est pourquoi MM. Ambard et Aubertin penchent en faveur d'une chute du seuil de l'eau. A l'appui de leur thèse ils rappellent, raisonnant par analogie, les cas de diabète sucré dit « rénal » avec glycosurie sans hyperglycémie et certains cas de polychlorurie sans hyperchlorurémie, voire avec hypochlorurémie ; ces phénomènes ne pouvant être expliqués que par une chute du seuil du Glucose ou du NaCl .

M. Rathery remarque que cette « notion du seuil de l'eau ne constitue qu'une façon élégante de traduire un phénomène sans en fournir la réelle explication ».

Cette remarque semble bien exacte, néanmoins dire qu'il existe une chute du seuil de l'eau dans le diabète insipide sous-entend que le trouble physiologique dépend du rein ; nous verrons ci après que telle est notre opinion.

THÉORIE DES AUTEURS ALLEMANDS. — Pour E. Meyer, Lichtwitz et Talquist, le diabète insipide résulte avant tout d'une diminution du pouvoir de concentration du rein, en particulier vis-à-vis de NaCl .

En outre d'après Weill il ne faut pas négliger le rôle des tissus : visiblement ceux-ci retiennent de l'eau plus rapidement que chez le sujet normal, mais

aussi en laissent échapper plus facilement. A cet égard les cas de diabète insipide peuvent être groupés en deux catégories :

Les diabètes insipides avec hyperchlorémie et hypochlorurie de beaucoup les plus fréquents. Dans ces diabètes l'élément tissulaire est aussi important que l'élément rénal, c'est le diabète insipide réno-tissulaire.

Les diabètes insipides avec hypochlorémie et hyperchlorurie presque exceptionnels et où l'élément rénal est isolé, sans facteur tissulaire : c'est le diabète insipide rénal pur.

Cette distinction est basée sur la réaction différente des diabétiques insipides aux trois principales épreuves suivantes :

Epreuve de Veil ou de l'injection de 10 à 20 gr. de NaCl :

Le sujet sain y réagit par une augmentation de l'hydrémie.

Le sujet réno-tissulaire au contraire concentre son sang.

Le sujet rénal pur réagit comme un sujet sain.

Epreuve de la soif ;

Le diabétique réno-tissulaire continue à être polyurique, son poids diminue et il concentre son sang en albumine, les chlo-

tures restant constants car les réserves des tissus sont hypotoniques. Après injection d'hypophyse l'épreuve de la soif diminue la diurèse et la concentration des urines est normale.

Le diabétique rénal présente une diminution de la diurèse. La concentration du sang ne se modifie pas. L'injection d'hypophyse ne modifie pas ces résultats.

Epreuve de la saignée :

Un sujet sain y réagit par une hydrémie passagère avec augmentation du taux du NaCl sanguin ; le diabétique réno-tissulaire ne présente pas cette hydrémie ; le diabétique rénal réagit comme un sujet sain par augmentation de son hydrémie.

De nombreuses critiques s'élèvent contre la théorie des auteurs allemands :

Tout d'abord le diabète insipide n'est pas lié à une diminution du pouvoir de concentration du rein.

MM. Ambard et Aubertin, Bergé et Schulmann, Sabrazès, trouvent une constante uréo-sécrétoire normale.

MM. Ambard et Aubertin faisant ingérer à un diabétique insipide 20 grammes d'urée dans 250 grammes de lait, voient le malade éliminer son urée à une concentration de 30,5 ‰ alors qu'en régime normal cette concentration était de 7 ‰. Ils

concluent que chez de tels malades la perte du pouvoir de concentrer est hors de cause.

Enfin la quantité de NaCl éliminé par 24 heures par un diabétique reste aux alentours de la normale ; elle varie en raison directe de l'ingestion de NaCl.

Quant aux résultats fournis par les épreuves ci-dessus ils sont loin d'être concordants.

La chlorémie est : tantôt normale :

5,9 ‰, Labbé et Gilbert-Dreyfus

5,75 ‰, Barrat.

tantôt basse :

4,50 ‰, Bezançon.

4,76 ‰, Labbé et Azerad.

5,05 ‰, Rathery.

tantôt élevée :

6,1 ‰, Terrade.

Dans l'observation que nous rapportons nous avons trouvé à des dates différentes : 7,84 ‰, 6,55 ‰, 5,97 ‰, 6,70 ‰, soit des chiffres variables, élevés ou normaux.

En outre, MM. Labbé et Azerad ont rapporté l'observation d'un diabétique insipide qui présentait une chlorémie de 4,90‰ et qui réagissait merveilleusement à l'action de la rétropituitrine, alors que l'hypochlorémie enregistrée le rangeait dans les diabètes rénaux résistants à la thérapeutique hypophysaire pour les auteurs allemands.

Enfin la distinction entre diabète réno-tissulaire et diabète rénal ne semble pas répondre à la réalité. Si on admet que pour le diabète rénal l'épreuve de la soif entraîne une réduction de la polyurie, cette affection ne peut être comprise dans le diabète insipide, un des caractères primordiaux de celui-ci étant précisément la persistance de la polyurie par l'épreuve de la soif. Ces cas doivent être rangés dans la potomanie dans laquelle la soif est le trouble initial, à l'inverse de ce qui existe dans le diabète insipide, polyurie physiologiquement primaire.

La théorie des auteurs allemands semble donc à rejeter.

THÉORIES HUMORALES. — Existe-t-il dans le sang ou les tumeurs de l'individu polyurique une substance qui, injectée à un individu ou à un animal sain, reproduise la polyurie ?

MM. Carnot et Rathery injectant à des animaux d'expérience des urines de crises polyuriques soit recueillies au décours de maladies infectieuses, soit des urines de néphrétiques ou de cardiaques, voient dans 7 cas sur 12 la diurèse augmenter ; les diurèses ainsi provoquées sont loin toutefois d'avoir une intensité comparable à celle de la polyurie insipide.

Par contre MM. Labbé et Violle, injectant à des lapins du sérum de diabétique insipide, n'observent pas de polyurie plus marquée que par injections de

sérum d'individu sain pratiquées sur un témoin.

Camus et Gournay injectent à des animaux sains soit du plasma, soit du sérum, soit du sang total d'animaux diabétiques, ils n'obtiennent aucune polyurie. Les mêmes auteurs pratiquent la circulation croisée entre chien diabétique insipide et chien normal, ils n'obtiennent pas de modification de la diurèse.

Dans le liquide céphalo-rachidien la recherche d'une substance capable de reproduire la polyurie n'a pas donné de résultats entre les mains de Cushing, Maranon et Guthierrez.

On doit donc conclure que vraisemblablement les humeurs des diabétiques insipides ne contiennent aucune substance diurétique.

A priori il paraît permis de s'étonner que les différents auteurs aient cherché dans les humeurs du diabétique insipide l'existence d'une substance diurétique. Si on admet, ainsi que cela paraît vraisemblable, que le diabète insipide est lié à une déficience de la sécrétion hypophysaire, déficience qu'on s'efforce de réduire par l'injection d'extrait, il paraît alors plus logique, à notre avis, de rechercher une substance anti-polyurique dans les humeurs de l'individu sain. Il conviendrait alors de rechercher les effets de l'injection au sujet diabétique de sérum ou de sang d'individu sain, voire de liquide céphalo-rachidien ; cette dernière injection notamment n'est nullement dangereuse ; pratiquée fréquemment par Négro de Turin, dans un autre

but, elle n'a provoqué aucun accident. La présence de l'hormone hypophysaire dans le liquide céphalo-rachidien normal paraît probable. Dixon et Trendelenbourg ont pu à l'aide du liquide prélevé dans le troisième ventricule d'un animal sain et dilué au 1/5, déclencher les contractions d'un utérus de rate isolé. Voulant prouver que cet agent des contractions utérines était bien sécrété par le lobe postérieur, Trendelenbourg opéra des chats de manière à isoler l'hypophyse du troisième ventricule : dans ces conditions le liquide ventriculaire de ces animaux ne donna lieu à aucune contraction utérine. Ces expériences pour les auteurs prouveraient donc la réalité d'une excrétion hypophysaire et permettraient de conclure à un trouble glandulaire dans tous les cas où le liquide céphalo-rachidien ne posséderait plus cette propriété sur l'utérus isolé.

Janossy et Magoss dans un cas de diabète insipide étudié de cette manière n'ont pu déclencher la contraction utérine avec le liquide céphalo-rachidien du malade prélevé par ponction sous-occipitale, alors que dans 3 cas d'infantilisme hypophysaire le pouvoir ocytocique du liquide céphalo-rachidien était conservé et égal à celui d'un liquide témoin. Les auteurs concluent à un trouble de la sécrétion du lobe postérieur de l'hypophyse dans le diabète insipide.

Par contre Erich Leschke affirme que « dans la plupart des cas de diabète insipide » il a « pu démontrer la présence de l'hormone hypophysaire

dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction occipitale ». Il ne précise pas par quel moyen il a pu démontrer la présence de cette hormone (?).

Ainsi dans cet ordre d'idées peut-être serait-il possible de préciser non pas la présence d'une hormone diurétique mais l'absence d'une hormone anti-diurétique dans les humeurs du diabétique insipide.

POLYURIE ET MÉTABOLISME DES NUCLÉO-PROTÉIDES.

Dès 1908, Kennaway écrivait que le taux de l'acide urique tend à varier inversement, et le taux des bases puriques proportionnellement au volume de l'urine émise.

Camus, Gournay et leurs collaborateurs observent au cours du diabète insipide expérimental une disparition de l'acide urique dans les urines et une augmentation des bases puriques. « Or, disent les auteurs, on sait que théobromine, caféine sont des bases puriques et que ces corps sont fortement diurétiques ; dès lors l'hypothèse qui s'impose à l'esprit : c'est que la polyurie insipide est liée à la dégradation des nucléo-protéides et se trouve probablement sous la dépendance des bases puriques diurétiques fabriquées en excès ou non transformées.

Camus et Gournay injectent donc à des chiens un mélange de guanine, adénine et hypoxanthine et observent une polyurie durable.

En 1924 Kayser et Le Breton, Camus et Gournay

établissent les uns et les autres un abaissement du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{bases puriques}}$ dans des cas de diabète insipide.

Mais en 1925 à la suite de nouveaux travaux qui leur montrent notamment chez l'individu sain une augmentation du rapport $\frac{\text{bases puriques}}{\text{acide urique}}$ par ingestion d'eau, et l'impossibilité de reproduire l'action diurétique des amino-purines, Kayser et Le Breton concluent :

Qu'il n'existe pas de centre régulateur du métabolisme des nucléo-protéides.

Que l'uricurie est un effet de la polyurie et provient de l'insuffisance d'oxydation des bases puriques.

D'ailleurs à cette époque les cliniciens trouvent des chiffres variables tant pour l'acide urique éliminé en 24 heures que pour les bases puriques. Barrat voit varier le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{bases puriques}}$ sous l'influence de la rétropituitrine sans que se modifie l'uricémie.

MM. Labbé, Violle et G. Dreyfus font d'ailleurs remarquer que le pouvoir diurétique des bases puriques ne permet pas de leur attribuer les polyuries de 20 et 40 litres observées, alors que les goutteux dont le coefficient d'oxydation purique est très abaissé ne présentent jamais semblable polyurie.

La théorie paraît donc bien condamnée, le méca-

nisme du diabète insipide est indépendant du métabolisme des nucléo-protéides.

DIABÈTE INSIPIDE ET DILUTION SANGUINE.

Le Professeur Rathery écrit : « ... on pourrait supposer qu'il existe pendant la phase polyurique une hyperhydrémie permettant de concevoir que s'il s'élimine plus d'eau par le rein, c'est qu'il y a conjointement une surcharge aqueuse du sang ». Si on confronte les résultats obtenus quant à la teneur du sang en eau dans le diabète insipide, le phénomène pressenti par M. Rathery est loin de paraître réalisé. Il faut remarquer cependant que les auteurs se sont contentés, pour la plupart, de noter une seule mesure d'hydrémie pour les 24 heures et de donner conjointement le volume des urines de ces mêmes 24 heures, sans se soucier des variations possibles de la diurèse au cours de la journée.

MM. Labbé, Violle et G. Dreyfus trouvent :

polyurie 6 l. 500	hydrémie 709 p. 1.000
diurèse 2 l. 500 (après hypophyse)	hydrémie 614 p. 1.000

La plupart des auteurs ne trouvent pas ce parallélisme entre polyurie et hyperhydrémie, bien au contraire :

MM. Rathery et J. Marie notent :

polyurie à 17 litres	hydrémie 778	p. 1.000
oligurie (?)	hydrémie 785	p. 1.000

MM. Labbé et Azorad :

diurèse 15 litres	hydrémie	795	p. 1.000
diurèse 2 litres	hydrémie	808	p. 1.000

Terrade :

diurèse 18 litres	albuminémie	99,2	p. 1.000
diurèse 2 litres	albuminémie	86	p. 1.000

Barrat :

diurèse 4 l. 900	albuminémie	110,46	p. 1.000
diurèse 2 l. 500	albuminémie	90,69	p. 1.000
diurèse 2 l.	albuminémie	81,93	p. 1.000

Sur le malade que nous avons observé, on a noté les chiffres suivants :

Dates	Diurèse	Médication	Albuminémie Calculée par l'indice réfractomé- trique
10-2-32	2 l. 500	2 lobes hypophyse (hypodermiques)	78,70 ‰
17-2-32	8 l. 400	pas d'hypophyse	106,95 ‰
19-2-32	11 litres	pas d'hypophyse	88,16 ‰
20-2-32	1 l. 500	10 lobes (prise nasale)	86,23 ‰
21-2-32	0 l. 800	10 lobes (prise nasale)	102,31 ‰
22-2-32	2 l. 100	10 lobes (prise nasale)	79,39 ‰
29-2-32	1 l. 500	3 lobes (prise nasale)	88,2 ‰

La discordance est donc complète entre la diurèse des 24 heures et le taux de l'hydrémie. Chiffres voisins pour des diurèses polyuriques et oliguriques, concentration sanguine à la fois pour des diurèses polyuriques et oliguriques (8 l. 400 et 0 l. 800).

Nous avons cherché alors à saisir des variations de l'hydrémie au cours même des 24 heures :

Le 2 mars 1932, le malade n'a pas reçu d'extrait post-hypophysaire depuis le 29 février 1932 à 13 heures :

Albuminémie à 9 h. 45.....	85,12 ‰
A 10 h. prise nasale de 3 lobes de rétro-hypophyse.	
Albuminémie à 11 h. 15.....	91,21 ‰
— à 14 h. 15.....	78,80 ‰
— à 15 h.....	68,10 ‰

Le 4 mars 1932 :

Albuminémie à 10 h. 15.....	82,02 ‰
De 13 h. à 16 h. le malade <i>absorbe 1 l. 500 de boisson.</i>	
Albuminémie à 16 h.....	77,25 ‰
— à 17 h.....	73,32 ‰
De 18 h. à 20 h. 20 le malade <i>absorbe 1 l. 750 de boisson.</i>	
Albuminémie à 21 h.....	74,10 ‰

Ainsi apparaissent des variations de l'hydrémie au cours du nyctémère: *l'administration d'extrait de lobe postérieur concentre le sang; l'ingestion de boisson le dilue.*

Nous avons donc cherché alors à établir une courbe de diurèse donnant le débit rénal approximatif du rein à chaque instant, pour essayer de saisir une relation entre ce débit et le taux de l'hydrémie. Pour ce faire nous avons construit les courbes de diurèse de la manière suivante : le malade urine pour chaque miction dans des verres séparés, on

note pour chaque miction, l'heure, le volume et la densité correspondante.

Soit au temps t_1 une miction de volume v_1 , densité d_1

—	t_2	—	—	v_2	—	d_2
—	t^E	—	—	v_3	—	d_3

Le malade de t_1 à t_2 a éliminé v_2 .

En 24 heures ou 1440 minutes si la diurèse s'était maintenue constante le malade aurait éliminé :

$$V_2 = \frac{v_2 \times 1440}{(t_2 - t_1)}$$

V_2 représente donc le débit moyen du rein pour le temps t_1 à t_2 , on peut donc porter cette valeur en ordonnée pour le temps moyen $\frac{t_1 + t_2}{2}$.

On obtiendrait de même V_3 pour le temps moyen $\frac{t_2 + t_3}{2}$, V_4 , etc...

Réunissant V_2 , V_3 , V_4 , etc..., on obtient ainsi un graphique qui, pour chaque instant, donne approximativement le débit rénal.

Pour l'abscisse $\frac{t_1 + t_2}{2}$ on peut également porter en ordonnée la densité d_1 , celle-ci étant la densité moyenne de l'urine pour la période t_1 à t_2 .

Qu'observe-t-on sur les courbes ainsi obtenues :

Courbe 7 mars 1932. — L'hydrémie (albuminémie de 67,6 ‰ à 68,6 ‰) est pratiquement constante de 9 heures à 17 h. 30 pour une diurèse variant entre 1 l. 100 et 2 l. 500.

A une augmentation de la diurèse vers 3 litres correspond une concentration sanguine (albuminémie 75,25 ‰, voir p. 24).

Courbe 8 mars 1932. — A une diurèse de 3 l. 430 correspond une albuminémie de 64,32 ‰ (la veille 75,25 ‰ pour 3 l., voir p. 24).

Courbe 10 mars 1932. — A une diurèse pratiquement constante entre 1 litre et 1 l. 500 de 7 heures à 13 heures correspond une albuminémie de 75,10 ‰ à 81,82 ‰, cette dernière valeur mesurée après prise nasale de 6 lobes de rétho-hypophyse (*concentration après hypophyse*, voir p. 24).

Courbe 16 mars 1932. — A une diurèse de 1 l. 100 correspond une albuminémie de 80,11 ‰ (le 7 mars 67,80 ‰ pour 1 l. 100, voir p. 22).

Courbe 17 mars 1932 — A une diurèse comprise entre 1 l. 200 et 2 l. 250 de 8 heures à 17 h. 30 correspond une hydrémie pratiquement constante (82 à 82,12 ‰) (même taux que la veille pour une diurèse égale, voir p. 22).

Courbe 18 mars 1932. — A une diurèse de 0 l. 800 correspond une albuminémie de 79,15 ‰, voir p. 20).

Courbe des 28 et 29 juin 1932 (voir p. 21).

15 h 30, à une diurèse de 1 l. 200 environ correspond une albuminémie 74,20 ‰.

- 17 h. 30, à une diurèse de 12 l. 100 environ correspond une albuminémie 78,02 ‰.
- 10 h. 20, à une diurèse de 9 litres environ correspond une albuminémie 74 ‰.
- 15 h. 35, à une diurèse de 9 l. 500 environ correspond une albuminémie 76,10 ‰.
- 15 h. 40, on pratique une injection hypodermique de 1/2 lobe postérieur d'hypophyse.
- 16 h. 10, à une diurèse de 0 l. 000 environ correspond une albuminémie 74,55 ‰.
- (Dilution légère).

Courbe 30 juin 1932. — 9 h. 37. L'effet thérapeutique de l'injection ci-dessus s'épuisant, à une diurèse de 3 l. 600 correspond une albuminémie de 78,22 ‰ (concentration par rapport à 16 h. 10 le 29 juin (p. 21).

Nous avons en outre pratiqué *l'épreuve d'absorption massive d'eau*, d'une part en phase polyurique, le malade étant privé d'extrait post-hypophysaire, d'autre part en phase de diurèse normale, le malade étant sous l'action d'une injection d'extrait post-hypophysaire correspondant à lobe 1/2 postérieur d'hypophyse (p. 25).

Le malade étant en polyurie, ingère 1 litre d'eau en 5 minutes, il urine toutes les demi-heures. La diurèse passe immédiatement de 4 l. 680 à 14 l. 880, puis décroît. L'hydrémie suit des variations parallèles à la diurèse; en fin d'expérience on note une concentration sanguine par rapport au taux initial de l'hydrémie. L'hydrémie varie dans des limites physiologiques.

Le malade étant en diurèse normale sous l'influence d'une injection correspondant à 1/2 lobe postérieur d'hypophyse on n'observe qu'une augmentation minime du débit urinaire qui, de 1 l. 063, passe à 1 l. 440.

L'hydrémie suit des variations parallèles à la diurèse avec maxima plus tardif que dans l'expérience en phase polyurique ; l'hydrémie définitive est en dilution par rapport à l'hydrémie initiale. L'augmentation relative de l'hydrémie dans cette phase de diurèse normale est égale pratiquement à l'augmentation relative de l'hydrémie dans la phase polyurique (diminution de l'albuminémie de 2,18‰ en phase oligurique, 2,43 ‰ en phase polyurique).

Quelles déductions peut-on tirer de ces observations :

1^o La diurèse aqueuse n'est nullement proportionnelle au taux de l'hydrémie ;

2^o Pour des diurèses pratiquement constantes, l'hydrémie reste pratiquement constante. Courbes des 7 mars, 17 mars ;

3^o L'hydrémie croît d'une façon transitoire sous l'influence de l'absorption d'eau ; elle décroît sous l'influence de la diurèse et proportionnellement à celle-ci.

L'administration d'extrait de lobe postérieur abaisse en général l'hydrémie ;

4^o Les variations de l'hydrémie se font dans des limites restreintes et qui restent physiologiques.

Les épreuves d'absorption massive d'eau appel-

lent plus spécialement les remarques suivantes :

1^o Le diabétique insipide non soumis au traitement hypophysaire élimine rapidement et abondamment son eau ;

Le diabétique insipide soumis au traitement hypophysaire élimine peu son eau ;

2^o Les variations de l'hydrémie sont parallèles aux variations de la diurèse, l'augmentation relative transitoire n'est ni plus ni moins marquée dans un cas ou dans l'autre. Ces variations restent dans des limites physiologiques.

Dans ces deux cas, si nous considérons brutalement : tissus, sang, sérines d'une part, eau ingérée d'autre part, nous constatons que celle-ci :

Chez le diabétique insipide non soumis à la médication hypophysaire est dans les urines et n'est pas dans le sang (l'hydratation constatée égale à celle de l'individu traité est physiologique) ;

Chez le diabétique traité, elle n'est ni dans le sang ni dans les urines, on est bien forcé de conclure qu'elle est dans les tissus.

Cette dernière conclusion cadre bien avec les faits suivants :

D'une part, l'augmentation fréquente de la concentration sanguine consécutivement à l'administration d'extrait de lobe postérieur : cette concentration pour nous résulte d'une augmentation de « l'hydrophilie » tissulaire sous l'influence de la rétropituitrine ; l'eau ainsi absorbée par les tissus étant alors prise au sang.

D'autre part, l'observation suivante, rapportée par MM. Lesné, J.-A. Lièvre et Boquien : chez un enfant de 3 ans 1/2 atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire (maladie de Schüller-Christian), les auteurs ont observé la production d'accidents œdémateux (anasarque, ascite, hydrothorax, torpeur par œdème cérébral) quatre heures après la prise nasale de 2 centigrammes de poudre de lobe postérieur d'hypophyse ; ces accidents ont coïncidé avec une diminution de la diurèse et une augmentation pondérale de 1.600 grammes se manifestant immédiatement.

MM. Marcel Labbé, Violle et G. Dreyfus observent un antagonisme parfait entre la diurèse et le poids du diabétique traité et non traité et ils concluent à l'existence chez le diabétique insipide d'une impossibilité des tissus à retenir l'eau, autrement dit d'une « hydrophobie tissulaire ».

A l'inverse de nos résultats, ces auteurs ont trouvé dans l'épreuve de l'absorption massive d'eau une forte augmentation transitoire de l'hydrémie chez le diabétique non traité et une faible augmentation chez le diabétique traité. La forte augmentation observée chez le diabétique non traité est pour les auteurs la traduction du passage dans le sang de l'eau repoussée par les tissus. Cette divergence avec nos résultats tient-elle au fait que dans notre expérience l'hyperhydrémie a été si rapide que nos mesures n'ont pu la saisir, ou tient-elle à la méthode de MM. Labbé, Violle et G. Dreyfus qui

ont employé la numération globulaire évidemment moins précise que l'indice réfractométrique pour la mesure de l'hydrémie.

D'autres auteurs ont d'ailleurs pratiqué l'absorption massive d'eau sur des diabétiques insipides ; les résultats sont assez contradictoires.

Pour Violle, l'absorption massive d'eau entraîne d'abord une dilution sanguine fugitive, puis une concentration réactionnelle secondaire ; enfin, tout une série d'oscillations successives hyper ou hypo-hydrémiantes précédant le retour à la normale.

Pour MM. Loeper, Daniel et Hogler, toute ingestion de 1 à 2 litres de liquide est suivie d'une dilution des albumines sanguines d'environ 10 %.

Au contraire, pour Engel et Scharl, Mac Callum et Benzon, Haldane et Priestley, Veil, Chabannier et Joachimides, Laporte, l'épreuve de l'eau n'apporte pas de modifications constantes ni toujours identiques de la composition du sang. Cependant Laporte expérimentant sur des lapins a noté la constance de l'hydrémie après introduction d'eau dans l'organisme.

Pellegrini, dans 2 cas, a observé l'augmentation de l'hydrémie et de la diurèse avec mobilisation des réserves hydriques des tissus ; dans un autre cas, diminution de l'hydrémie avec réduction de la diurèse et augmentation des réserves hydriques ; dans un quatrième cas enfin, il n'a noté ni modifications de l'hydrémie ni de la diurèse.

La diversité des résultats ne tient-elle pas aux

méthodes et aux sujets observés : ainsi Laporte ne pratique-t-il que 2 mesures beaucoup trop éloignées, 1 heure et 5 heures après absorption de 1.000 gr. d'eau en 30 minutes, sur des malades cardiaques, rénaux et hépatiques ; dans ces cas, l'existence d'œdèmes ou de barrage rénal ou hépatique peut évidemment fausser les résultats.

« L'hydrophilie tissulaire » a été mise en évidence par le test d'Aldrich et Mac Clure. Ce test n'a donné dans le diabète insipide que des résultats contradictoires :

Barrat trouve une diminution du temps de résorption après injection d'extrait post-hypophysaire.

MM. Labbé et G. Dreyfus, Sandrail ne retrouvent pas de semblables modifications.

Nous-mêmes n'avons pas trouvé de modifications entre les temps de résorption des phases polyurique et de diurèse normale : 55 minutes.

Il est permis alors de se demander si le derme dans le cas particulier du diabète insipide ne se comporte pas comme l'ensemble des tissus. Biedl a en effet tenté l'expérience suivante : injection sous-cutanée de sérum isotonique isolée ou combinée avec l'injection d'extrait de lobe postérieur. Dans le premier cas, les tissus ne retiennent aucune trace d'eau, on constate le phénomène inverse après injection de rétropituitrine.

Nous basant sur les résultats de nos observations, sur les observations récentes et sur l'antagonisme des courbes de poids et de diurèse (M. Labbé), nous

concluerons donc à l'existence d'une « hydrophobie tissulaire » dans le diabète insipide. Pour nous, cette hydrophobie tissulaire n'est pas seule en cause, elle n'explique pas la persistance de la polyurie, notamment dans l'épreuve d'absorption massive d'eau, malgré une hydrémie notablement abaissée. Elle n'explique pas non plus la chute brutale du débit rénal après administration de post-hypophyse, alors que le sang n'est que peu ou pas concentré, de tels phénomènes ne sauraient relever que d'un trouble rénal.

Le trouble physiologique dans le diabète insipide nous paraît donc être à la fois rénal et tissulaire.

AUTRES TROUBLES SANGUINS DANS LE DIABÈTE INSIPIDE.

Nous avons mentionné au chapitre de la physiologie rénale l'hypothèse de Starling faisant dépendre le débit urinaire de la pression osmotique des albumines ; nous avons vu que cette pression osmotique, dépend elle-même d'un certain nombre de facteurs, de modifications de ceux-ci, on a voulu encore faire dépendre le diabète insipide.

NATURE DES PROTÉINES ET LEURS PROPORTIONS RÉCIPROQUES : QUOTIENT $\frac{\text{SÉRINE}}{\text{GLOBULINE}}$. — M. Gilbert Dreyfus a trouvé dans un cas de diabète insipide à plusieurs reprises une élévation à 2,7 et 3 du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

QUANTITÉ DES SELS DISSOUS DANS LE PLASMA. — Signalons à ce sujet que la chlorémie et l'albuminémie ne varient pas toujours parallèlement.

MM. Labbé et Azerad ont observé :

Polyurie : hydrémie 770 p. 1.000 chlorémie 4,79 p. 1.000

Oligurie : hydrémie 805 p. 1.000 chlorémie 4,91 p. 1.000

Ferrare signale :

Polyurie : albumine 99 p. 1.000 chlorémie 6,05 p. 1.000

Oligurie : albumine 86 p. 1.000 chlorémie 6,25 p. 1.000

COEFFICIENT LIPOCYTIQUE $\frac{\text{CHOLESTÉRINE}}{\text{ACIDES GRAS}}$. — Les observations manquent sur cette mesure dans des cas de diabète insipide. Signalons que le malade observé par nous présentait à deux reprises une cholestérinémie élevée : 2 gr. 77, 2 gr. 20.

On a enregistré :

Le 30 avril 1932, cholestérinémie 2,77 ‰.

Le 7 juillet 1932, cholestérinémie 2,20 ‰.

Le 31 octobre 1932, cholestérinémie 1,50 ‰.

Ces trois mesures ayant été pratiquées alors que le malade était en diurèse normale sous l'action de médicament, ces chiffres ne paraissent donc avoir aucun lien avec la polyurie.

On est donc en présence d'une amélioration du métabolisme des lipides sous l'influence de la médication post-hypophysaire, coïncidant d'ailleurs avec un amaigrissement progressif.

Tous ces derniers cas concernent des faits isolés dont on ne saurait tirer des conclusions générales

quant à la physiopathologie de l'affection. D'ailleurs :

A notre avis, ce n'est pas au niveau du sang qu'on doit chercher le mécanisme intime du diabète insipide.

On pourrait établir un parallélisme avec la néphrite hydropigène. Dans cette affection on observe des troubles de l'équilibre acido-basique, du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ et du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$. Mais, comme M. Widai l'a fait remarquer, ce syndrome humoral de Govaerts n'est pas la cause de l'œdème, mais il se développe parallèlement ou consécutivement à lui, alors que le trouble fondamental, origine de l'affection, est au niveau du rein.

Il est d'ailleurs à remarquer que pour expliquer la polyurie insipide par un trouble sanguin on devrait trouver des modifications semblables à celles notées dans le mal de Bright ; or, il est bien évident que les mêmes troubles ne sauraient être la cause de deux syndromes isolés et pour ainsi dire opposés : d'une part oligurie et œdème, d'autre part polyurie et déshydratation tissulaire.

Nous pensons donc que le diabète insipide relève à la fois « d'une hydrophobie tissulaire » et d'un trouble rénal vis-à-vis de la sécrétion de l'eau, « véritable chute du seuil rénal de l'eau ».

CONCLUSIONS

I. — L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse réduit la polyurie d'une façon rapide; il concentre les urines dont la densité peut atteindre 1.021. Cette réduction de la polyurie est transitoire et n'est pas strictement proportionnelle à la dose administrée.

La voie hypodermique est la voie de choix d'administration du produit, la plus constante, la plus efficace. Parmi les autres voies d'introduction la voie nasale est la plus intéressante au point de vue pratique, mais nécessite des doses plus élevées, l'effet étant moins constant, moins durable.

La poudre d'extrait post-hypophysaire administrée par voie nasale s'est révélée sans action pendant le sommeil physiologique.

L'extrait injectable n'a pas présenté pareille action inhibée; cette différence semble due au fait que l'extrait injectable préparé à partir de la poudre ne contient qu'une partie des principes de celle-ci.

II. — D'autres produits opothérapiques se sont révélés anti-polyuriques pour le diabète insipide, leur action reste toutefois inférieure à celle de l'extrait de lobe postérieur :

L'insuline n'a qu'une action inconstante ; lorsqu'elle agit, elle réduirait la polyurie sans relever la concentration urinaire (Villa, Introzzi, Pellegrini).

La folliculine à hautes doses (5000 unités rat environ) récemment expérimentée par nous, réduit la polyurie à un taux presque égal à celui obtenu avec l'extrait post-hypophysaire ; par contre la concentration des urines n'est que peu augmentée, la densité de celles-ci ne dépasse pas 1008.

III. — Les diurétiques mercuriels réduisent la polyurie insipide dans quelques cas, leur action ne paraît pas sans danger pour le rein ; ils peuvent provoquer des lésions rénales.

IV. — Au cours du diabète insipide la diurèse aqueuse n'est nullement proportionnelle au taux de l'hydrémie.

Pour des diurèses pratiquement constantes l'hydrémie reste pratiquement constante.

L'hydrémie croît d'une façon transitoire sous l'influence de l'absorption d'eau, elle décroît sous l'influence de la diurèse et proportionnellement à celle-ci.

L'administration d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse abaisse en général l'hydrémie.

Les variations de l'hydrémie se font dans des limites restreintes.

Le diabétique insipide non traité par l'extrait post-hypophysaire et soumis à l'absorption massive d'eau élimine rapidement et abondamment l'eau.

Le diabétique insipide traité par l'extrait post-hypophysaire et soumis à l'absorption massive d'eau élimine lentement et faiblement l'eau.

Dans ces deux épreuves les variations de l'hydrémie sont parallèles aux variations de la diurèse ; l'augmentation relative de l'hydrémie est sensiblement égale dans les deux cas et reste comprise dans des limites physiologiques.

V. — « L'hydrophobie tissulaire » paraît bien exister chez le diabétique insipide, principalement en raison de l'antagonisme entre les courbes de poids et de diurèse d'une part (Marcel Labbé), les épreuves d'absorption massive d'eau et la concentration sanguine observée après administration d'extrait post-hypophysaire d'autre part.

VI. — Le trouble tissulaire ne paraît pas exclusif et semble s'accompagner d'un trouble rénal traduit par la chute du « seuil de l'eau ».

VII. — Le sang est un milieu de composition sensiblement constante, ses modifications sont éphémères et nullement susceptibles d'expliquer la physiopathologie du diabète insipide.

VIII. — Le traitement prolongé par l'extrait post-hypophysaire peut provoquer une amélioration du métabolisme des lipides se traduisant par un retour à la normale du taux de la cholestérine sanguine.

Vu : le Président de la thèse,
FIESSINGER.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ambard*. — Physiologie normale et pathologique des reins.
Masson, 1931.
- Ambard et Aubertin*. — Soc. méd. hôp., 6 mars 1914.
- Antona*. — Arch. di patho. e. clin. med., 16 oct. 1929.
— *Minerva medica*, octobre 1931.
- Bailey et Bremer*. — Soc. Biol., 6 mai 1922.
- Barrat*. — Thèse Paris, 1928.
- Bergé et Schulmann*. — Presse médicale, 1918, p. 618.
- Biedl*. — Endokrin., 1929, p. 212.
- Blumgart*. — Arch. of intern. med. Chicago, 15 avril 1922.
- Camus et Gournay*. — Soc. Biologie, 17 mars 1923.
— Soc. Biologie, 9 février 1924.
- Carnot et Péron*. — Paris Médical, 24 oct. 1925.
- Carnot et Rathery*. — Soc. Biologie, 21 juillet 1923,
— Paris Médical, 29 mars 1924.
- Choay*. — La matière médicale des préparations hypophy-
saires (*Presse médicale*, 7 février 1923).
- Gellerstedt et Grill*. — Acta medica Scandinavica, t. LXXV,
12 juin 1931.
- Govaerts*. — Société Biologie, 1925, t. II, p. 441.
— Rapport XIX^e Congrès français de médecine (1927).
- Govaerts et Gambier*. — Bull. Acad. med. Belgique, p. 522,
1930.
- Heymans (G)*. — Soc. Biologie, 10 janvier 1926,

- Hirtzenberg et Kauftheil.* — Wiener Klin. Wochensch.,
18 nov. 1926.
- Houssay.* — Revista de la Societ. medic. Argentina, 1911.
— Endocrinology, 1918, p. 94.
- Jutrozzi.* — La clinica medica Italiana, LVII^e année, n^o 5,
mai 1931.
- Jauossy et Magoss.* — Wiener Klinische Wocheschrift,
XLIII, 25 sept. 1930.
- Kayser et Le Breton.* — Soc. Biol., 1924, p. 1136.
— Acad. Sciences, 24 nov. 1924.
— Arch. Physico-chim. biol., 6 janvier 1926.
- Klein et Holzer.* — Deutsch arch. für Klin. med., 2 août
1927.
- Labbé et Azerad.* — Annales méd., oct. 1926.
— Soc. méd. Hôp., 1^{er} avril 1926.
- Labbé, Boulin, Azerad, Justin-Bezançon et Simonnet.* —
Soc. méd. des hôp., 1930, p. 328.
- Labbé, Violle et Azerat.* — Presse médicale, 28 avril 1926.
- Labbé, Violle et Dreyfus (G.).* — Presse médicale, 19 déc.
1928 ; Soc. Biol., 1928. Bull. 15 et 16.
- Dreyfus (G.).* — Le Diabète insipide. Doin et Cie, 1931.
- Laporte.* — Thèse Paris, 1928.
- Lereboullet, Mouzon et Cathala.* — Rev. Neurol., 1921,
p. 154.
- Leschke.* — Presse médicale, 17 oct. 1931.
- Lesné, Lièvre et Boquien.* — Soc. Biologie, 2 juillet 1932.
- Lichtwitz.* — München. méd. Wochensch., 1918, p. 575.
- Læper.* — Thèse Paris, 1903.
- Mandrour.* — Thèse Paris, 1924.
- Maranon* — 3^e Réunion internationale de neurologie, 3 juin
1922.
- Maranon et Guthierrez.* — Siglo médico, 1919.

Mauriac. — Presse médicale, 2 juillet 1932.

Pellegrini. — La Clinica medica italiana, LXII, nov. 1931.

Rathery et Marie (J.). — Paris médical. 28 avril, 2 mai 1928.

Srhæffer et Magnus. — Proceeding of the physiol. Soc.
20 juin 1901.

— Journ. of physiol of London, XII, 9, 1907.

Sandrail. — Paris médical, 26 oct. 1929.

Smith et Mac Closky. — Stenda, XXIV, déc. 1924, 312.

Starling et Verney. — Proceeding of the royal Society,
vol. 97, année 1925, p. 321-364.

Terrade. — Thèse Paris, 1927.

Violle. — Annales de l'Institut d'hydrologie, t. II, n° 22,
1924.

